

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

*Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису*

**Рибалка Ярослав Володимирович**

УДК: 616-001.4-036.12-089.844:615.38

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ РАН ІЗ  
ЗАСТОСУВАННЯМ RPR-ТЕРАПІЇ**

14.01.03 – хірургія

Подається на здобуття ступеня **кандидата медичних наук**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Я.В. Рибалка

**Науковий керівник:** Малик Сергій Васильович, доктор медичних наук,  
професор

Полтава – 2019

## АНОТАЦІЯ

**Рибалка Я.В.** Оптимізація лікування хронічних ран із застосуванням PRP-терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтава.

Дисертаційна робота присвячена проблемі лікування пацієнтів з хронічними ранами та покращенню безпосередніх та віддалених результатів лікування цих хворих.

Серед хірургічних захворювань актуальною залишається проблема лікування хронічних ран. Більшість авторів хронічною вважають рану, яка існує понад 4-8 тижнів, без ознак активного загоєння. Кількість хворих із даною патологією залишається як і раніше значною і за останній час має неухильну тенденцію до збільшення.

Жоден з великої кількості запропонованих методів і способів лікування хронічних ран не задовольняє практичних хірургів повністю, результати лікування хронічних ран до теперішнього часу залишаються незадовільними, стало високою також є частота рецидивів.

Запропоновані методики лікування, зазвичай, малодоступні для широкого застосування, адже технології та препарати є занадто затратними. Проблема дослідження і розробки нових доступних і високоефективних препаратів і способів лікування хронічних ран, як і раніше, залишається актуальним завданням.

У більшості випадків немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки реконструктивними судинними операціями. В зв'язку з цим з метою поліпшення кровообігу в тканинах, і як наслідок, покращення регенерації, можливе використання непрямих методів реваскуляризації, які спрямовані на поліпшення колатерального кровообігу і мікроциркуляції в тканинах. Одним з перспективних напрямків стимуляції

ангіогенезу є розробка та впровадження в практику альтернативних, доступніших і менш кошковних методик, зокрема, засобів отриманих з крові самого пацієнта.

Враховуючи наявність в останній час на сторінках медичної літератури численних даних щодо властивостей аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (АПЗТ, англ. - Platelet rich plasma, скор. PRP) та доведений *in vitro* та *in vivo* позитивний вплив на процес відновлення органів і тканин, поглиблене дослідження впливу застосування аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами на процес ранозагоєння у пацієнтів з хронічними ранами є аргументованим.

Робота базується на проспективному аналізі результатів комплексного клінічного обстеження та хірургічного лікування 147 хворих з хронічними ранами різної локалізації, (основна група - 74 хворих, що додатково до комплексного лікування ХР отримували місцеве лікування стимуляторами ранової регенерації: плазмою збагаченою тромбоцитами (PRP), та група порівняння - 73 пацієнтів, що лікувалися за традиційними підходами.). Групи (основну та порівняння) було поділено на підгрупи в залежності від генезу: на фоні хронічної артеріальної недостатності (підгрупи ІА та ІІА) та венозної недостатності (ІВ та ІІВ).

Для дослідження та об'єктивізації процесів загоєння ХР у пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося визначення площі ранових дефектів із застосуванням програми «LesionMeter» v.1.0.7 для операційної системи Android.

Контроль ранового процесу здійснювався шляхом дослідження мазків-відбитків на 1, 4, 8, 12, 16, 20 добу від початку лікування у пацієнтів обох досліджуваних груп. При цьому контролювали такі елементи мазка: мікрофлора, кількість нейтрофілів, характеристика фагоцитозу, а також інші клітинні елементи крові і сполучної тканини з виділенням 6 типів цитограм.

Дослідження динаміки мікрофлори ран у пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося шляхом визначення відносної величини мікробної контамінації хронічної рани (по відношенню до 100 лейкоцитів).

Відновно-пластичні хірургічні втручання проводили для підвищення ефективності результатів лікування у частини пацієнтів обох груп комплекс лікувальних заходів передбачав проведення аутодермопластики розщепленим перфорованим клаптем, який використовувався у 35,1% хворих основної групи та у 31,5% пацієнтів групи порівняння.

Вивчивши відносні величини мікробної контамінації хронічних ран у підгрупах пацієнтів I та II груп виявили достовірно нижчі величини мікробної контамінації на 8 та 12 добу дослідження. Але кореляції між величинами мікробної контамінації хронічних ран пацієнтів в підгрупах IA, IB встановлено не було.

Було проаналізовано ступінь деструкції лейкоцитів у мазках-відбитках та отримано достовірні дані, що свідчать про зменшення відсотка деструкції лейкоцитів у пацієнтів основної групи.

При вивченні фагоцитарної активності було виявлено неоднорідність ефекту PRP на процеси регенерації хронічних ран у пацієнтів основної групи у підгрупах IA, IB. Краща динаміка регенерації хронічних ран отримана у пацієнтів підгрупи IA, про що свідчить стан завершеного фагоцитозу.

При дослідженні типу цитологічної картини ранового процесу, на 12 добу лікування виявлено статистично значиме зміщення цитологічної картини у пацієнтів основної групи в бік менш деструктивних її типів. IV, V, VI тип цитограм визначався у пацієнтів IA підгрупи в 43 (97,7%) випадків, ІА – 19 (45,2%), у IB та ІІВ підгрупах – у 26 (86,7%) та у 11 (35,5%) випадках відповідно, що мало статистично значиму відмінність. Слід зазначити менш виражений позитивний ефект PRP-терапії у пацієнтів з хронічними ранами венозного генезу.

При вивченні планіметричних показників у пацієнтів основної групи та групи порівняння встановлено, що у IA підгрупі добрі результати лікування

мали 81,8% пацієнтів проти 56,6% в підгрупі ПА. У пацієнтів з хронічними ранами венозної етіології добрий результат лікування відмічено у 43,3% хворих основної групи та у 35,5% пацієнтів групи порівняння.

При застосуванні PRP-терапії в комплексі передопераційної підготовки до автодермопластики вдалося скоротити середній термін підготовки хронічної рани в 1,49 рази. Площа аутоотрансплантату, що прижився, в основній групі склав  $89,04\% \pm 3,8$ , в групі порівняння  $75,43 \pm 6,8$ . Післяопераційний ліжко-день після автодермопластики скоротився в 1,48 рази, а термін повної епітелізації хронічної рани в 1,53 рази.

Заходи PRP-терапії в комплексному лікуванні дозволили збільшити частоту добрих результатів лікування (повне загоєння рани або зменшення її площі  $>70\%$ ) у пацієнтів основної групи на 20,2%, сприяли збільшенню регенераторних типів цитограми на 12 добу дослідження у пацієнтів основної групи на 50,3%, мікробної контамінації ХР у пацієнтів основної групи на 8 добу дослідження у 2,8 рази, та в 1,5 рази на 12 добу та збільшенню частоти завершеного фагоцитозу на 8 добу на 15,1%, на 12 добу на 35,4%, статистично значимо знизити частоту незадовільних результатів АДП на 9,4%, скоротити терміни післяопераційного стаціонарного лікування та повного загоєння ранового дефекту в 1,5 рази та зменшити кількість рецидивів ХР на 15,1%.

**Ключові слова:** хронічні рани, PRP, аутоплазма збагачена тромбоцитами, автодермопластика.

## SUMMARY

**Rybalka Ya.V.** Optimization of treatment of chronic wounds with the use of PRP-therapy.- Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.03 "Surgery". - Ukrainian Medical Stomatological Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava.

The dissertation is devoted to the problem of treatment of patients with chronic wounds and improvement of direct and long-term results of treatment of these patients.

Among the surgical diseases, the problem of chronic wounds remains relevant. Most authors consider chronic wounds that exist for more than 4-8 weeks without signs of active healing. The number of patients with this pathology remains significant and in recent times has a steady tendency to increase.

None of the large number of proposed methods and methods of treatment of HW are not satisfactory to practitioners in their entirety, the results of the treatment of chronic wounds still remain unsatisfactory, and the frequency of relapses has also been high.

The proposed treatment methods are usually inaccessible for wide use, since technologies and drugs are too costly. The problem of research and development of new, accessible and highly effective drugs and methods of treatment of chronic wounds continues to be an urgent task. In most cases, it is not possible to achieve adequate blood flow compensation only by reconstructive vascular operations.

In this connection, in order to improve blood circulation in tissues, and as a result, improvement of regeneration, it is possible to use indirect methods of revascularization, which are aimed at improving collateral circulation and microcirculation in tissues. One of the promising directions of stimulation of angiogenesis is the development and introduction into practice of alternative, accessible and less expensive methods, in particular, the means obtained from the blood of the patient.

Given the recent availability on the pages of medical literature of numerous data on the properties of platelet-rich autologous plasma (PRP) and proven in vitro and in vivo positive effects on the process of recovery of organs and tissues, in-depth study The effect of autoplasm enriched with platelets on the ejaculation process in patients with chronic wounds is reasoned.

The work is based on a prospective analysis of the results of a comprehensive clinical examination and surgical treatment of 147 patients with

chronic wounds of different localization (the main group - 74 patients, who, in addition to the integrated treatment, received local treatment by stimulators of wound regeneration: plasma-enriched platelets (PRP), and the comparison group - 73 patients treated according to traditional approaches.). Groups (baseline and comparison) were divided into subgroups depending on the genesis: against the background of chronic arterial insufficiency (subgroups of IA and IIA) and venous insufficiency (IB and IIB).

To investigate and objectify the processes of healing of chronic wounds in patients of the main group and the comparison group, the area of wound defects was determined using the "LesionMeter" program v.1.0.7 for the Android operating system.

The control of the wound process was carried out by studying smears-prints at 1, 4, 8, 12, 16, and 20 days from the beginning of treatment in patients of both groups studied. The following elements of the stroke were controlled: the microflora, the number of neutrophils, the characteristic of phagocytosis, as well as other cellular elements of blood and connective tissue with the release of 6 types of cytograms.

The study of the dynamics of wound microflora in patients of the main group and the comparison group was carried out by determining the relative magnitude of microbial contamination of chronic wounds (relative to 100 leukocytes).

Restoration plastic surgery was performed to increase the effectiveness of the treatment results in some patients in both groups. A set of therapeutic measures included autodermoplastics with a split punched scapular used in 38.38% of patients in the main group and 35.64% of patients in the comparison group.

By studying the relative values of microbial contamination of HW in the subgroups of patients of groups I and II, there were significantly lower microbial contamination values on the 8th and 12th day of the study. But correlations between the values of microbial contamination of chronic wounds patients with IA, IB were not established.

The degree of destruction of leukocytes in smears-imprints was analyzed, and reliable data were obtained indicating a decrease in the percentage of leukocyte destruction in patients with the main rupee.

In the study of phagocytic activity, the heterogeneity of the PRP effect on the processes of regurgitation of chronic wounds in the patients of the main group in subgroups of IA, and IB was revealed. The best dynamics of regeneration of HW in patients from subgroups of IA, as evidenced by the state of complete phagocytosis. The least noticeable results for this criterion were obtained in the IB subgroup.

In the study of the cytological pattern of the wound process, at 12 days of treatment, a statistically significant displacement of the cytological picture in the patients of the main group towards the less destructive types was revealed. IV, V, VI types of cytograms were determined in patients of the IA subgroup in 43 (97.7%) cases, IIA-19 (45.2%), in IB and IIB subgroups - in 26 (86.7%) and 11 (35.5%) cases respectively, which had a statistically significant difference. It should be noted the least pronounced effect of PRP therapy in patients with chronic wounds of venous genesis.

In the study of planimetric indices in patients of the main group and the comparison group, it was found that in the IA subgroup good results of treatment were 81.8% of patients versus 56.6%. in subgroup IIA. In patients with chronic venous etiology, good treatment results were noted in 43.3% of the patients in the main group and 35.5% of the patients in the comparison group.

When applying PRP-therapy in the complex of preoperative preparation to the ADP, it was possible to reduce the average term of preparation of chronic wounds in 1,49 times. The area of acute autograft in the main group was  $89,04\% \pm 3,8$ , in the comparison group,  $75,43\% \pm 6,8$ . Post-operative bed-day after ADP was reduced by 1.48 times, and the term of full epithelization of chronic wounds was 1.53 times.

Measures of PRP therapy in the complex treatment allowed to increase the frequency of good treatment results (complete healing of the wound or decrease of



its area > 70%) in patients of the main group by 20.2%, contributed to an increase in regenerative types of cytogram for 12 days of study in patients in the main group of 50, 3%, microbial contamination of chronic wounds in patients of the main group at day 8 of the study in 2.8 times, and 1.5 times in 12 days and increase in the frequency of completed phagocytosis for 8 days by 15.1%, 12 days in 35, 4%, it is statistically significant to reduce the frequency of unsatisfactory results of the ADP by 9, 4%, reduce the time of postoperative inpatient treatment and complete healing of the wound defect by 1.5 times and reduce the number of relapses of chronic wounds by 15,1%.

**Key words:** chronic wounds, PRP, autoplasm enriched with platelets, autodermooplastics.

#### **Список публікацій здобувача:**

1. Малик С.В. Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран / Малик С.В., Рибалка Я. В., Осіпов О. С., Верба А. В. // Клінічна хірургія. – 2017. - № 10 (906). – С. 49-50. (здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, самостійно проведений набір матеріалу дослідження, узагальнення отриманих даних, підготовлені матеріали до друку).
2. Рибалка Я.В. Результати аутодермопластики в комплексі з PRP – терапією при лікуванні хронічних ран / Рибалка Я.В. // Актуальні питання сучасної медицини. – 2017. – Вип. 4, Том 17 - С.213-217.
3. Малик С. В., Динаміка регенеративних процесів у пацієнтів з хронічними ранами при застосуванні PRP-терапії / Малик С.В., Рибалка Я. В., Безручко М. В., Осіпов О. С. // Клінічна хірургія. – 2018. – Вип № 5, Том 85 – С.36-39. (здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, самостійно проведений набір матеріалу дослідження, узагальнення отриманих даних, підготовлені матеріали до друку).
4. Рибалка Я.В. Застосування PRP – терапії в комплексі передопераційної підготовки до аутодермопластики при лікуванні хронічних

ран / Рибалка Я.В. // Актуальні питання сучасної медицини. – 2018. – Вип 1, Том 18 – С. 117 – 120.

5. Рибалка Я.В. Динаміка цитологічної картини ранового процесу у пацієнтів з хронічними ранами при застосуванні PRP – терапії / Рибалка Я.В., Малик С.В. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2018. Том 17 № 2 (64). – С. 12-17.(здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, самостійно проведений набір матеріалу дослідження, узагальнення отриманих даних, підготовлені матеріали до друку).

6. Рибалка Я.В. Результати аутодермопластики в комплексі з PRP – терапією при лікуванні хронічних ран / Рибалка Я.В. // Матеріали конгресу Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2018. – С. 129-130.

7. Рибалка Я.В. Динаміка цитологічної картини ранового процесу у пацієнтів з хронічними ранами при застосуванні PRP – терапії / Рибалка Я.В., Малик С.В. // Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. – Київ, 2018. – С. 441-442. (здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, самостійно проведений набір матеріалу дослідження, узагальнення отриманих даних, підготовлені матеріали до друку).

8. Пат. № 127610 Україна, МПК А 61 В 17/00 Спосіб передопераційної підготовки до аутодермопластики при лікуванні хронічних ран / Малик С.В., Рибалка Я.В., Осіпов О.С., Безручко М.В.; заявник і патентовласник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія – № u 201802812; заявл. 19.03.2018, опубл. 10.08.2018, Бюл. №15.

9. Пат. № 127656 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування хворих з великими ранами / Малик С.В., Рибалка Я.В., Осіпов О.С., Безручко М.В.; заявник і патентовласник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія – № u 201803769; заявл. 06.04.2018, опубл. 10.08.2018, Бюл. №15.

## ЗМІСТ

<b>Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів .....</b>	<b>13</b>
<b>Вступ .....</b>	<b>14</b>
<b>РОЗДІЛ 1. Сучасний стан проблеми лікування хронічних ран (огляд літератури) .....</b>	<b>21</b>
1.1 Сучасні уявлення про причини виникнення та особливості патогенезу хронічних ран .....	21
1.2 Особливості та проблеми лікування хронічних ран .....	28
1.3 Досвід використання PRP – технологій для стимуляції регенеративних процесів .....	37
<b>РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження .....</b>	<b>44</b>
2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу .....	44
2.2 Характеристика методів дослідження.....	55
<b>РОЗДІЛ 3. Дослідження мікробіологічних та цитологічних параметрів ранового процесу у пацієнтів з хронічними ранами .....</b>	<b>67</b>
3.1 Дослідження динаміки мікрофлори ран у пацієнтів основної групи та групи порівняння .....	67
3.2 Дослідження динаміки деструкції лейкоцитів в мазках-відбитках та фагоцитозу у пацієнтів основної групи та групи порівняння .....	70
3.3 Дослідження типу цитологічної картини ранового процесу у пацієнтів основної групи та групи порівняння .....	77
<b>РОЗДІЛ 4. Тактика лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння .....</b>	<b>87</b>
4.1 Лікування ХР у пацієнтів групи порівняння .....	87
4.2 Особливості лікування ХР у пацієнтів основної групи .....	95
4.3 Порівняльний аналіз безпосередніх результатів лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння .....	108

4.4 Застосування аутодермопластики у пацієнтів з ХР основної групи та групи порівняння .....	116
<b>РОЗДІЛ 5. Аналіз і узагальнення результатів дослідження.....</b>	<b>129</b>
<b>Висновки.....</b>	<b>150</b>
<b>Практичні рекомендації .....</b>	<b>151</b>
<b>Список використаних джерел .....</b>	<b>152</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

АДП	–	Аутодермопластика
АПЗТ	–	аутоплазма збагачена тромбоцитами
КПІ	–	Кістково-плечовий індекс
НПЗП	–	Нестероїдні протизапальні препарати
ПТФС	–	Посттромбофлебітичний синдром
СДС	–	Синдром діабетичної ступні
ТНР	–	Тривало незагоювані рани
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
ХАН	–	Хронічна артеріальна недостатність
ХВН	–	Хронічна венозна недостатність
ХР	–	Хронічна рана
ЦВТ	–	Центральний венозний тиск
ЦД	–	Цукровий діабет
ЧСС	–	Частота серцевих скорочень
ШОЕ	–	Швидкість осідання еритроцитів

## ВСТУП

### Актуальність роботи

Серед поширених хірургічних захворювань особливе місце займають так звані хронічні рани (ХР). Зарубіжні автори цим терміном об'єднують групу ускладнених ран хірургічного походження, а також пролежні, нориці, виразки тощо [1, 59, 69, 76, 88, 106]. У вітчизняній літературі цей термін асоціюється з тривало незагоюваними ранами. Пролонгований характер загоєння таких дефектів дозволяє вдатися до подібної узагальнюючої систематизації. Але єдиного визначення поняття «хронічна рана» до тепер не існує.

Різні автори хронічною вважають рану, що існує понад 4-8 тижнів, без ознак активного загоєння; виняток становлять великі ранові дефекти з ознаками активної репарації. В 1983 році група шотландських дослідників під керівництвом J. Dale дала визначення хронічної трофічної виразки нижньої кінцівки, як «...відкритої рани на гомілці або стопі, що не загоюються більше 6 тижнів...» [1, 34, 69, 76].

Відповідно до визначення спеціального засідання Європейського товариства репарації тканин (Cardiff, Wales, вересень 1996), «...хронічною слід вважати рану, що не загоїлась протягом періоду, який є нормою для ран подібного типу або локалізації...» [15, 142, 171].

Вважається, що головною причиною виникнення ХР є порушення трофіки тканин, пов'язане з погіршенням венозного або артеріального кровообігу. Виходячи з цього, найбільш логічним у лікуванні даних станів вважається корекція судинних розладів, яка, оптимально, повинна проводитися в спеціалізованих судинних відділеннях [34, 78, 88, 94, 102, 109]. Однак, в силу об'єктивних обставин, на практиці подібне бажання залишається не завжди реальним. Таких хворих в переважній своїй більшості госпіталізують в загальнохірургічні відділення, де, на жаль, виконати

кваліфіковану корекцію судинних розладів, не завжди є можливим. У подібних умовах основним завданням хірурга стає ліквідація тканинного дефекту з використанням доступних засобів, наявних в арсеналі даного лікувального закладу.

Незважаючи на те, що лікування ран і ранової інфекції відноситься до категорії найдавніших розділів медицини, лікування ХР і на сьогоднішній день залишається однією з важливих проблем при лікуванні запальних захворювань м'яких тканин. Жоден з великої кількості запропонованих методів і способів лікування ХР не задовольняє практичних хірургів повністю, результати лікування ХР до теперішнього часу залишаються незадовільними [1, 15, 21, 37, 38, 53, 84, 85, 93, 137, 153]. Наприклад, проведена консервативна терапія венозних виразок є неефективною в 70% випадків, а частота рецидивів досягає 4,8-31,6 % [9, 106].

Звертає на себе увагу висока вартість лікування хворих з ХР. В США вартість лікування одного хворого коливається від 40 до 70 тис. доларів, що передбачає витрати, необхідні для організації адекватного довготривалого лікування і спостереження за цією категорією хворих. В США щорічно витрати на лікування хворих з трофічними виразками складають бл. 1 млрд. доларів, а в світі цей показник досягає 7 млрд. доларів [56, 88, 135, 136, 174].

Пильна увага з боку фахівців фундаментальних наук і практичної охорони здоров'я до питань лікування ХР обумовлена низкою обставин. Кількість хворих з даною патологією залишається як і раніше значною і за останній час має неухильну тенденцію до збільшення. Причин ситуації, що склалася, кілька. По-перше, внаслідок несвоєчасного звернення за медичною допомогою, кількість хворих з ускладненими формами захворювань досить висока. По-друге, тільки у 60-70% хворих з гострими запальними захворюваннями є можливим провести своєчасну і повноцінну медикаментозну профілактику гнійних ускладнень. По-третє, зростає кількість хворих похилого та старечого віку.

Експериментальними і клінічними методами були вивчені шкідливі фактори і супутні захворювання, що негативно впливають на складний процес загоєння ран: хронічна артеріальна і венозна недостатність, цукровий діабет, імуносупресія, спінальна травма, гіпотрофія, вазоспазм, стероїдні препарати, злоякісні пухлини, психоемоційний стрес та ін. [13, 24, 33, 39, 55, 76, 80, 85, 93, 102, 124, 132].

Застосування медикаментів загальної і місцевої дії для стимуляції загоєння ран, поки не привело до значного поліпшення у вирішенні проблеми лікування ХР. Запропоновано та досліджено велику кількість методів лікування ХР, зокрема вакуум-стимуляція тканинної регенерації [28, 29, 37, 42, 74, 149], аплікації мікрогубок і композиційних покриттів з сорбованими антибіотиками і факторами росту [9, 16, 86, 168], використання замінників шкіри [48, 141, 169], які, зазвичай, малодоступні для широкого застосування, адже технології та препарати є занадто затратними.

Проблема дослідження і розробки нових доступних і високоефективних препаратів і способів лікування ХР, як і раніше, залишається актуальним завданням. Одним з перспективних напрямків є розробка заходів клітинної терапії, що мають позитивний вплив на ранозагоєння [18, 26, 54, 70, 201].

Використанню різних ангіогенних факторів росту в якості непрямих методів реваскуляризації на сьогоднішній день приділяється все більша увага в зв'язку з інтенсивним процесом вивчення ангіогенезу в ішемізованих тканинах. Досить докладно визначені клітинні механізми ангіогенезу і встановлені клітини-попередники ангіобласти, а також виділено низку чинників, що стимулюють розвиток нових судин [54, 57, 187].

Виділення і використання для стимуляції ангіогенезу клітин кісткового мозку, а також стовбурових клітин, при всіх своїх перевагах, є технічно складними і дорогими. У зв'язку з цим актуальним залишається питання про використання для стимуляції ангіогенезу альтернативних, доступніших і менш коштовних препаратів, зокрема, отриманих з крові самого пацієнта.



В останній час на сторінках медичної літератури обговорюється застосування аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (АПЗТ, англ. - Platelet rich plasma, скор. PRP) для місцевої терапії різних патологічних станів. Існує низка досліджень з вивчення властивостей PRP. Паралельно накопичено знання про регулювання процесу загоєння тканин і ролі в ньому тромбоцитарних факторів. Відомо, що ці речовини мають тригерну активність і дозволяють оптимізувати процес відновлення органів і тканин. PRP містить безліч різних чинників росту, які знаходяться в концентрації, що в 4-6 і більше разів перевищує фізіологічну. Цим обумовлено її вплив на процес загоєння різних тканин, що є доведеним *in vitro* та *in vivo* [119, 130, 151, 185, 192].

Доведено позитивні ефекти застосування АПЗТ в щелепно-лицевій хірургії, комбустіології, судинній хірургії та інших галузях медицини [17, 99, 125, 135, 147, 154, 163, 164, 165, 167, 194, 197, 205, 208, 210]. Вищевикладене визначило мету і завдання нашого дослідження.

**Мета роботи** - підвищити ефективність комплексного лікування хворих із хронічними ранами на основі розробки та впровадження методики із використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

**Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:**

1. Вивчити стан клітинних компонентів, мікробіологічного пейзажу в рановому дефекті при хронічній артеріальній та венозній недостатності.
2. Вивчити динаміку змін стану цитологічної картини, процесів фагоцитозу хронічної рани під впливом PRP-терапії у пацієнтів на хронічну артеріальну і венозну патологію.
3. Провести планіметричний аналіз ран та порівняти динаміку їх загоєння при використанні PRP-терапії у пацієнтів досліджуваних груп.

4. Вивчити та провести порівняльний аналіз репаративної регенерації реципієнтної рани до автопластичних операції під впливом PRP-терапії.
5. На підставі отриманих даних патогенетично обґрунтувати доцільність впровадження в клінічну практику методики лікування хворих на хронічні рани з використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

**Об'єкт дослідження:** хронічні рани

**Предмет дослідження:** планіметричні зміни загоєння рани, цитологічна картина хронічних ран, бактеріологічні показники мікрофлори виразки при використанні в комплексному лікуванні PRP-терапії, вплив PRP-терапії при підготовці до автопластичних відновних втручань.

**Методи дослідження** клінічні – для оцінки ефективності лікування запропонованою методикою; лабораторні, інструментальні – з метою обстеження пацієнтів; планіметричний - для дослідження та об'єктивізації процесів загоєння хронічних ран проводилося визначення площі ранових дефектів., бактеріологічні – для дослідження мікрофлори виразки, визначення чутливості до антибіотиків, цитологічний – для визначення вираженості запальної реакції в перебігу ранового процесу; варіаційно-статистичні – для статистичної обробки результатів дослідження.

**Наукова новизна.** У даній роботі доповнені знання про мікробіологічний пейзаж, фагоцитарний індекс хронічної рани.

Вперше проведено комплексне цитологічне дослідження репаративної регенерації у хронічній рані під впливом плазми крові збагаченої тромбоцитами.

Проаналізовано клінічні, бактеріоскопічні показники в динаміці при застосуванні PRP-терапії у пацієнтів з хронічними ранами

Вперше проведено порівняльний аналіз застосування PRP-терапії в комплексному лікуванні хронічних ран порівняно із загальноприйнятими методами лікування.

Вперше використано PRP-терапію в комплексі заходів для підготовки реципієнтної зони до автопластичних операцій.

Патогенетично обґрунтовано доцільність включення до комплексу лікування хворих на хронічні рани використання плазми збагаченої тромбоцитами.

**Особистий внесок здобувача** Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної проблеми, визначені мета, методи та завдання дослідження. Також особисто проведено виконання клінічного фрагменту роботи, статистична обробка результатів і їх оформлення. Спільно з науковим керівником виконано етапи планування дисертації, впровадження результатів у практику. Автор особисто брав участь у плануванні та лікуванні 100% хворих, дослідженні планіметричних та цитологічних результатів, бактеріологічного моніторингу до- та після лікування. Співавтори наукових праць, опублікованих за результатами дослідження, забезпечували переважно консультативно-технічну допомогу. Інтерпретація та аналіз отриманих результатів, основні наукові положення, обґрунтування, висновки та практичні рекомендації, що відображені в дисертації, сформульовані автором спільно з науковим керівником.

### **Практична значущість роботи.**

Провідні наукові положення дисертаційної роботи адаптовано для впровадження та застосування в реальних умовах практичної ланки охорони здоров'я.

Розроблено оригінальну методику стимуляції регенерації тканин за рахунок ангиогенезу при застосування PRP у хворих із хронічними ранами.

Розроблено спосіб підготовки та модифікована методика виконання аутопластичних відновних втручань у пацієнтів із хронічними ранами.

Запропоновані методики є доступними до застосування та економічно доцільними в хірургічних стаціонарах будь-якого рівня та амбулаторній практиці.

Застосування стимулюючих ауто факторів підвищує рівень якості життя пацієнтів та зменшує кількість рецидивів порівняно з традиційними методиками.

**Абробація матеріалів** Результати і основні наукові положення дисертації оприлюднено на Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 23-25 квітня 2018 року); на XXIV з'їзді хірургів України (Київ, 26-28 вересня, 2018); на обласних наукових товариствах хірургів Полтавської області; на засіданнях кафедри хірургії №3 Української медичної стоматологічної академії (2015-2018).

**Публікації** За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, серед яких 5 - у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (2 – у виданнях, що індексуються науково-метричними базами). Отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри хірургії №3 «ВДНЗУ» Української медичної стоматологічної академії «Оптимізація діагностики, лікувальної тактики та профілактики гострої хірургічної патології та її ускладнень» № державної 0116u005024.

**Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація представлена на 176 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 29 таблицями і 32 малюнками. Бібліографічний список містить 210 літературних джерел, з них вітчизняних – 110, іноземних – 100.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Сучасні уявлення про причини виникнення та особливості патогенезу хронічних ран

Лікування ран є однією з найдавніших хірургічних проблем, але й до тепер не втратила своєї актуальності. Серед проявів хірургічної інфекції часто хірурги мають справу з дефектами м'яких тканин, для яких властиві ознаки хронічного запалення, висока бактеріальна контамінація, а також переважання дегенеративних процесів над регенеративними. До таких станів відносять рани, що тривало не загоюються, нориці, пролежні [1, 15, 59, 69].

За даними вітчизняних та закордонних дослідників, хворі з ХР складають значну частку серед хірургічних пацієнтів [19, 21, 34, 53, 56, 73, 76, 86, 88, 93, 153]. Наприклад, частка пацієнтів з трофічними виразками венозної етіології досягає 2% популяції дорослого населення, а в осіб понад 70 років їхня кількість досягає 5% [2, 13, 46, 47, 94, 124, 139].

Терміни загоєння таких ран складають в середньому 3-4 місяці. Частота рецидивів після загоєння рани, за різними даними складає від 6-15% до 60-70%. В США щорічно на лікування таких пацієнтів витрачається до 1 млрд. доларів, а в світі – понад 7 млрд. [56, 88, 135, 136, 174].

Досі у літературі не існує єдиних критеріїв, які б характеризували рановий процес за часом та єдиних, пов'язаних із цим термінів. Єдиного визначення «хронічна рана» не існує.

Так, А. Ю. Созон-Ярошевич (1929) і Т. Є. Гнілорибов (1940) пропонували термін «трофічні виразки»; А. І. Єрмоленко та Т. А. Четчуева (1948), А. Д. Литвиненко (1962) - «м'яво гранулюючі»; О. Д. Лаврова (1956), М. І. Кузін і Б. М. Костюченко (1981) - «рани, що довгостроково не гояться». Гістологічні дослідження «трофічних виразок», проведені Т.Є. Гнілорибовим (1940), і «ранами, що довгостроково не гояться», описані С.С. Вайлем (1944) і Г. Л. Дермань (1947), дають підставу вважати, що принципової різниці між цими поняттями немає [1, 59, 69, 76, 88, 103, 106].

Слід відмітити, що визначення «рана, яка тривало не загоюється» або «хронічна рана» нерозривно пов'язане з поняттям хронічного ранового процесу. Дуже суперечливі дані і про строки виникнення таких ран, єдиного критерію за часом визначення хронічної рани немає. Деякі автори вважали, що до таких ран слід відносити рани, які не загоюється в «звичайні терміни» [76, 88].

О. Д. Лаврова (1956) до них відносила рани, які не загоюються понад два місяці, В. І. Фучко (1968) - після 2-4 місяців з моменту їх виникнення, Н. А. Поляк та ін. (1971) - після 30 днів, а С. М. Луценко та ін. (1977) - після 3 тижнів. В 1983 році J. Dale визначив хронічну трофічну виразку нижньої кінцівки як «відкриту рану гомілки або стопи, що не загоюється понад 6 тижнів» [1, 34, 69, 76].

Згідно визначення спеціального засідання Європейської спілки репарації тканин (Cardiff, Wales, вересень 1996), «...хронічною слід вважати рану, яка незагоюється протягом періоду, який є нормальним для ран подібного типу і локалізації...» [15, 142, 171].

На думку Д. Н. Федорова, морфологічною ознакою переходу гострого ранового запального процесу в довгостроковий (хронічний) є міграція в рану мононуклеарних клітин у поєднанні із зменшенням гранулоцитарних клітин. Цей процес вважається термінальною фазою гострої запальної реакції [103, 106].

Для будь-якої ХР характерне поєднання таких факторів: наявність некрозів м'яких тканин, порушення адекватного кровотоку, відсутність нормальної грануляційної тканини, порушення крайової епітелізації, нездатність до загоєння під струпом [21, 53, 90, 104]. Не зважаючи на різну етіологію ХР, характерним для них є тривалий перебіг, склеротичні зміни м'яких тканин, місцеві циркуляторні розлади [1, 34, 58, 76, 97, 103].

Описуючи ХР, не можна уникнути загальновідомих класифікацій основних патологій, які призводять до виникнення хронічних ран:

- хронічна венозна недостатність (ХВН) - класифікація ХВН СЕАР,
- хронічна артеріальна недостатність (ХАН) - класифікація ХАН по Фонтейну-Покровському,
- синдром діабетичної стопи (СДС) - ступінь ураження тканин при СДС за Wagner.

Щодо характеристики саме ранового дефекту, то за глибиною ураження тканин розрізняють ступені: I ступінь – поверхнева виразка в межах дерми, II ступінь – виразка досягає підшкірно-жирової клітковини, III ступінь – виразка пенетрує до фасції, субфасціальних структур, суглобів. За площею виділяють: малі (до 5 см<sup>2</sup>), середні (5-20 см<sup>2</sup>) та поширені (понад 50 см<sup>2</sup>) [4, 23, 108].

D. R. Knighton в 1986 році запропонував таку класифікацію хронічних ран: 1 стадія – поверхневі рани (ураження епідерміса і дерми), 2 стадія – глибокі рани (ураження підшкірно-жирової клітковини), 3 стадія – ураження фасцій, 4 стадія - ураження м'язів, 5 стадія - ураження сухожилків, зв'язок, кісток, 6 стадія – ураження органів порожнин тулуба [10, 108].

В 2004 році було опубліковано систему оцінки хронічних ран MEASURE [15, 76], яка використовувала такі параметри: M (Measure) – вимірювання рани (довжина, ширина, глибина, площа), E (Exudate) - ексудат (кількість та характеристика), A (Appearance) – зовнішній вигляд (ранове ложе, тип тканини та кількість), S (Suffering) – больовий синдром (характер, інтенсивність болю), U (Undermining) – деструкція (наявність/відсутність), R

(Reevaluate) – спостереження (регулярний контроль усіх параметрів), E (Edge) – край (стан країв рани та навколишніх тканин).

Класифікація W. Wagner 1979 року є найпоширенішою при характеристиці уражень стопи та передбачає таку градацію:

- 0 ст. - передвиразковий стан, шкірні ураження відсутні, наявні гіперкератози;
- 1 ст. – поверхнева виразка без ознак інфекційного процесу;
- 2 ст. – глибока виразка до сухожилку або кістки без ураження навколишніх тканин;
- 3 ст. – формується флегмона, абсцес, остеомієліт;
- 4 ст. – гангрена в межах пальців або дистальної частини стопи;
- 5 ст. - гангрена всієї стопи.

Запропоновано численні модифікації класифікації Wagner, найвідомішими є класифікація Техаського університету, класифікація Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи PEDIS 1999 року, класифікація LANOTPAD [4].

В етіопатогенезі хронічних ран відіграють роль низка факторів, а саме: судинні, які виникають на фоні патології судин (діабетична ангіопатія, тромбози, емболії, вади розвитку тощо); нейротрофічні (пов'язані з травмами та захворюваннями спинного, головного мозку, нервових стовбурів, інфекційними та пухлинними ураженнями нервової системи); наслідки хронічної інфекції (флегмони, остеомієліт, рецидивні форми бешихового запалення); посттравматичні; хвороби крові (мікросфероцитоз, серпоподібноклітинна анемія); променеві ураження; комбіновані (внаслідок поєднання факторів). Але все ж основною причиною виникнення хронічних ран є патологія судин (до 90%) [13, 24, 33, 39, 55, 76, 80, 84, 85, 93, 102, 124, 132].

В.С. Савельєв (2001) наводить наступні дані щодо етіології хронічних ран: на фоні ВРВ – 52 %, артеріальні – 14 %, змішані – 13 %, посттромбофлебітичні – 7 %, посттравматичні – 6 %, діабетичні – 5 %,



нейрорефлекторні – 1 %, інші – 2 %. За іншими даними, найчастіше (до 40%) зустрічаються змішані виразки, в основному з переважанням венозної недостатності (понад 50%) [94].

До трофічних виразок на фоні хронічної венозної недостатності призводять варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, посттромболітична хвороба, наслідки травм глибоких вен, флебоангіодисплазія Кліппеля-Треноне, вроджені та набуті артеріовенозні нориці [32, 82, 91, 106, 136, 176, 201].

При патології артерій найчастіше причиною розвитку трофічних виразок є облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок з наступною хронічною артеріальною ішемією [1, 15, 24, 69, 85].

В меншій мірі етіологічним фактором ХР, є травма. У повсякденному житті найчастіше, в порівнянні з іншими анатомічними ділянками, нижні кінцівки піддаються термічним (опіки, відмороження) або механічним пошкодженням (травми при ДТП, удари по кінцівкам, падіння важких предметів) [21, 76, 96].

Отже, переважна більшість ХР є вторинними, бо їхній розвиток пов'язаний з тривалою дією факторів, що призводять до розладу іннервації, мікроциркуляції та розвитку гіпоксії тканин. Якщо відбувається поєднання ендо- та екзогенних факторів захворювання перебігає значно важче [34, 53, 80, 142, 153].

Деякі автори [72] вважають, що при подібному перебігу хвороби (при якому розвиваються місцеві трофічні порушення, а також спостерігається зниження реактивності тканин з відсутністю тенденції до загоєння), можна об'єднати всі виразки в самотійну, нозологію незалежно від причин їх виникнення .

Перераховані вище фактори призводять до локального порушення трофіки м'яких тканин. В епіцентрі відбувається поступове стоншування епідермісу і його лущення. Через розпад формених елементів крові, гемоглобін, що вивільнився, перетворюється в гемосидерин, він сприяє

утворення темно-бурих плям на шкірі. На цьому фоні при будь-якому подразненні в тканинах відбувається посилення окисних процесів. Запальна реакція, яка при цьому розвивається, пов'язана з підвищенням вуглеводного обміну, процес розпаду вуглеводів стає незавершеним, і він супроводжується акумулюванням в тканинах недоокислених продуктів [14, 43, 80, 107, 168].

Накопичення великої кількості метаболітів, біологічно активних речовин і рідини в міжклітинному просторі призводить до функціонального перевантаження лімфатичної системи, що порушує лімфатичний відтік, та призводить до розвитку набряку, індурації тканин, дерматиту. Трофічні порушення прогресують, закономірно призводячи до виникнення виразкового дефекту. Подальші рецидивні загострення інфекційного запалення в ділянці виразки призводять до незворотного пошкодження лімфатичного апарату та розвитку слоновості кінцівки [14, 21, 98, 178].

Іншою ланкою патогенезу формування трофічної виразки є тканинний ацидоз, який спочатку спрямований на захист тканин, але надалі відбувається зрив буферної здатності тканин, змінюється колоїдний стан білків, що веде до некрозу тканини. В епіцентрі патологічного процесу виникають ерозії, які еволюціонують в виразкову поверхню, яка має схильність до розповсюдження [14].

Одним з провідних факторів патогенезу трофічних виразок є локальна гіпоксія тканин з вираженим порушенням метаболізму. Внаслідок цього можлива сенсibiliзація організму продуктами тканинного і бактеріального розпаду, що в свою чергу сприяє розвитку патологічних аутоімунних реакцій. Підтвердженням цього служить наявність досить великого числа плазматичних клітин і еозинофілів на тлі переважання незернистих лейкоцитів. У цих умовах відзначається зменшення кількості капілярів в грануляції, що, відповідно, зменшує трофіку тканин, необхідну для проліферації епітелію та загоєння рани [21, 76, 92].

Також до факторів, що гальмують репарацію відноситься підвищена секреція матриксних металопротеаз, які руйнують міжклітинний матрикс і порушують фіксацію клітин в процесі епітелізації [168, 172, 178].

Щодо синдрому діабетичної стопи (СДС), то до процесів, які порушують регенерацію, приєднуються мікрovasкулярні порушення, які пов'язані з потовщенням базальної мембрани капілярів (при цьому порушується міграція лейкоцитів), глибоке ушкодження ендотеліоцитів, перицитів. Характерним для СДС є ураження середньої оболонки артерії - склероз Менкеберга, який призводить до кальцифікації судини та втрати її еластичності. Нейропатичні порушення, знижуючи переважно больову чутливість, призводять до мікротравм кінцівок, що в подальшому викликають розвиток трофічних виразок [24, 33, 39].

При діабетичній полінейропатії, яка спостерігається в 70-90% пацієнтів з СДС, відбувається зниження ендотелій-залежної та ендотелій-незалежної вазодилатації, що негативно впливає на регенерацію, знижуючи ефекти від системного медикаментозного лікування. В умовах надлишку глюкози макрофаги та ендотеліоцити втрачають свої репаративні властивості, інгібується проліферація фібробластів, підвищується рівень матриксних металопротеїназ. Ангіопатія призводить до зниження ступіню диференціювання супрабазальних шарів епідермісу та в результаті його можливостей до проліферації [23]. Також спостерігається дисбаланс продукції цитокінів, протеаз, клітинних та позаклітинних компонентів [20, 172], інтенсифікація процесів загибелі клітин внаслідок зміни локальної продукції та ефектів поліпептидних факторів росту [43].

Також у хворих з СДС порушується процес колагеноутворення. В першій фазі хвороби відбувається його посилений розпад, в другій – накопичення білогічно неактивного колагену, що посилює процеси склерозування та знижує регенерацію. Характерним при СДС є зниження якості грануляційної тканини, дезорганізація процесів міграції та

проліферації кератиноцитів та фібробластів, дисбаланс між акумуляцією та ремоделюванням компонентів міжклітинного матриксу [10, 23, 24].

Незалежно від первинного етіологічного чинника ХР, висока бактеріальна забрудненість тканин негативно впливає на процеси ранозагоєння. Виявлена мікрофлора в переважній більшості клінічних спостережень характеризується різноманітністю, поліштамним складом та високою стійкістю до антибіотиків [1, 21, 50, 104].

Комбінація перерахованих чинників за відсутності адекватного повноцінного лікування, яке перериває ланцюг патологічних реакцій, формує плідне підґрунтя для утворення мікрОВИРАЗОК. Первинна «мала виразка» має тенденцію до збільшення своєї площі, утворюючи макродефект, а у випадку несприятливого перебігу – гігантську трофічну виразку [53, 76, 90, 93].

Поєднання порушень гемодинаміки (венозної та/або артеріальної), лімфообігу та іннервації призводить до тривалого "виснажливого" запалення і практично повної відсутності процесів регенерації [1, 34, 71, 76, 92].

## **1.2 Особливості та проблеми лікування хронічних ран**

Лікування хронічних ран вимагає значного часу, коштів та терпіння. Основним завданням такого лікування є забезпечення повноцінної регенерації в зоні дефекту за мінімальний термін. Заходи лікування повинні обов'язково враховувати етіологію виникнення рани, а також супутню патологію, і повинні включати місцеві, загальні методи, а також методи корекції (в т.ч. хірургічної), фактора, який безпосередньо визначив появу ранового дефекту, покращення регіонарного та венозного кровотоку. Якщо

ушкоджуючі фактори не усунені, то хронічні рани навіть за інтенсивного лікування тривалий час не загоюються, а після загоєння часто рецидивують [1, 15, 40, 55, 88].

Насьогодні, накопичені теоретичні знання та практичний досвід вимагають комплексного підходу до вирішення завдання підвищення ефективності лікування хронічних ран. Доведеним фактом є єдність механізмів загоєння рани незалежно від її локалізації та генезу. Але складність патогенезу ранового процесу, відмінність процесів у різні його фази, характер інфекційного збудника та його чутливість до антибактеріальних препаратів вимагають від хірурга диференційний підход у виборі місцевої та системної терапії [40, 98, 122, 179, 204].

Перелік консервативних методів лікування хронічних ран є досить великим, і традиційно містить протизапальні засоби, знеболюючі, засоби для покращення реологічних властивостей крові і посилення мікроциркуляції, антигістамінні препарати, засоби активної і пасивної імунізації [3, 34, 71, 78].

Одним з ключових моментів проблеми лікування хронічних ран є труднощі корекції хронічного локального запалення. Для вирішення завдання пригнічення хронічного запального процесу запропоновано велику кількість лікарських засобів, які суттєво відрізняються за своєю хімічною будовою, фармакодинамікою, фармакокінетикою, впливом на фази ранового процесу. Але засоби, які застосовуються з метою вирішення цієї проблеми мають ті або інші недоліки, що не дає можливості до їхнього широкого впровадження в хірургію хронічних ран [53, 55, 73, 76].

Найпотужнішими протизапальними засобами є стероїдні препарати, які швидко пригнічують запальний процес. Але виражений протизапальний ефект комбінується з такою ж потужною імунодепресивною дією. Клінічний ефект цих засобів при імунних порушеннях є значним, але при терапії інфекційного запального процесу результати незадовільні. В моделях хронічної рани застосування стероїдів викликало різке пригнічення утворення грануляційної рани через механізми інгібіції біосинтезу колагену

за рахунок подавлення проліферації фібробластів. Також доведена здатність кортикостероїдів негативно впливати на імунокомпетентні клітини. Інші протизапальні засоби (такі як нестероїдні протизапальні засоби) також радикально порушують фіброплазію та ангиогенез [78, 88, 103, 106, 153].

Невід'ємною частиною лікувального процесу хронічних ран є пригнічення інфекції, яке реалізується за рахунок системної антибактеріальної терапії. Але, широке застосування антибіотиків сприяє селекції резистентних форм мікроорганізмів, викликає зміни генетичних структур бактерій, що часто призводить до підвищення їхньої патогенності. Також до негативних наслідків використання антибіотиків відносять їхню гепатотоксичну дію та виникнення алергії, що в результаті негативно впливає на ефективність лікування [21, 50, 104].

Особливістю лікування трофічних виразок при ХВН повинно бути усунення основної причини їхнього розвитку – флебогіпертензії, в т.ч. хірургічними методами. Але субфасціальні втручання на перфорантиних венах в ділянці трофічних розладів призводять до додаткової травми цієї зони, погіршуючи в ній кровообіг та трофіку. Також втручання на венозній системі не завжди є можливими внаслідок оклюзійної форми процесу, важкого соматичного стану пацієнтів [32, 46, 51, 52, 94, 124].

В клінічній практиці консервативне лікування трофічних виразок при ХВН, зазвичай, передуює хірургічному втручанню або, за неможливістю останнього, є єдиним методом лікування. Консервативні методи лікування даної патології передбачають адекватну еластичну компресію, фізіотерапію, застосування флеботоників [2, 13, 24, 66, 94, 96, 110, 131, 159].

В США лікувальний комплекс венозних трофічних виразок реалізується згідно Орегонського протоколу (1999), який передбачає: ліжковий режим, щоденний туалет рани мильним розчином, використання сухої ватно-марлевої пов'язки, використання компресійної білизни (гольфи 30–40 мм рт. ст.), системну антибіотикотерапію, місцево кортикостероїди при явищах дерматиту та екземи [82, 124, 159].

Незалежно від причини виникнення ХР, низка дослідників пропонують впровадження заходів системної ензимотерапії (препарати флобензим, вобензим), які стимулюють процеси репарації за рахунок пригнічення процесів запалення через антиагрегантний, протинабряковий, фібринолітичний та імуномодуючий ефекти [36].

Не зважаючи на те, що системна дія є, безумовно важливою складовою комплексного лікування хронічних ран, треба визнати, що хірурга більш цікавить динаміка локального процесу. Отже, є зрозумілою увага щодо заходів, які спрямовані на ліквідацію самого виразкового дефекту в зоні трофічних порушень.

Багаторічний досвід широкого застосування місцевих антисептиків та антибіотиків у вигляді розчинів, гідрофобних мазей, аерозолей, присипок при лікуванні хронічних ран виявився малоефективним. Це пов'язано з тим, що їхня дія обмежена поверхнею та не торкається глибше розташованих шарів рани. В переважній більшості основи мазей є гідрофобними, що не дозволяє їм змішуватись з ексудатом та поглинати його [6, 38, 65, 140, 171, 191].

Є доведеним негативний вплив використання концентрованих антисептиків, які традиційно використовуються при гострих ушкодженнях (перекис водню, бетадин, гіпохлорид натрію та інш.), що обумовлено їхньою не тільки антимікробною, але й цитотоксичною дією та здатністю пошкоджувати грануляційну тканину [53, 61, 69, 90].

Відносно ефективними при лікуванні інфікованих ран виявилися багатокомпонентні мазі на гідрофільній основі, які зазвичай містять антибіотик/антисептик та протизапальний препарат. Вивлено, що ці мазі мають одночасну багатоспрямовану дію на основні компоненти запального процесу [9, 16, 39, 119, 138].

Безумовно, що лікувальна дія місцевого засобу повинна відповідати фазі ранового процесу. Вимоги до засобу у I фазу (необхідність дегідратуючого, некролітичного, антимікробного ефекту) радикально

відмінні від вимог до засобів II фази (стимуляції процесів репарації, захист від вторинного інфікування). Застосування комбінованих багатокомпонентних лікарських форм, складові яких повинні бути сумісними, та бажано мати взаємно потенціюючу дію, забезпечують комплексну дію на патологічне вогнище. Важливим моментом є можливість впливу засобу на глибше розташовані тканини, які є вогнищем розташування патогенних мікроорганізмів.

Численні погляди та підходи до місцевого лікування хронічних ран доволі різняться. Визнаними вважаються:

- теорія «Wound Bed Preparation» – стратегія обробки основи рани з метою переведення хронічної рани в гостру і видалення некротичної тканини, а також фенотипічно змінених клітин краю і основи рани та ексудату, який ними продукується. Дана стратегія з часом переглядалась та доповнювалась, але в цілому на сьогодні є актуальною [73, 76, 88];
- система TIME (Міжнорадна консультативна рада з лікування ран, 2003), яка передбачає: Т (Tissue) – видалення нежиттєздатних тканин, І (Infection) – пригнічення інфекції, М (Moisture) – контроль рівня вологості (раньового ексудату), Е (Edge) – стимуляція репаративних процесів та епітелізації [76, 159];
- принцип загоєння ран у вологому середовищі «Moist Wound Healing» (G.D. Winter, 1962) [51].

Заходи щодо очищення рани можуть реалізовуватися механічним шляхом (некректомія, технологія Debrisoft, Shavingtherapy – пошарове висічення виразкового дефекту із зміненими периульцерозними тканинами з подальшою аутодермопластикою) [5, 7, 31, 81, 83], фізичними методами (гідрохірургічна обробка, лазерне опромінення, ультразвукова кавітація) [19, 24, 41, 45, 72, 91, 95, 100], хімічними засобами (протеолітичні ферменти, озонотерапія) [20, 36, 77] та біологічними заходами (Larval therapy – личинки зелених мух) [76].



Традиційно провідне місце в лікуванні хронічного ранового процесу займають протеолітичні ферменти, які виристовуються в клінічній практиці з початку 60-х років минулого сторіччя. Позитивний ефект цих засобів обумовлений: протеолітичною дією, (лізис некротизованих тканин, коагульованих білків та нуклеопротейдів), протизапальною дією (вплив протеїназ на інші ферментні системи), потенціювання дії антибіотиків (за рахунок розчинення фібринозної плівки, яка різко знижує ефект останніх), а також антикоагуляційною, дегідратаційною, антитоксичною дією. Недоліками протеолітичних ферментів є їхня мала стабільність (швидке аутокаталітичне розщеплення, чутливість до коливань температури та pH), висока імуногенність, місцева подразнююча дія [36, 53, 58, 102]. Вказані недоліки частково усунені при розробці іммобілізованих протеїназ [137, 168, 172].

Іншими методиками місцевої дії є промивання «пульсуючим струменем», застосування озонованих та гіпербарично оксигенованих розчинів. Аераційна та інсталяційна терапія викликає антимікробний, фунгіцидний, протівірусний ефекти, має протизапальну та імуномодулюючу дію, покращує реологічні властивості та збільшує оксигенацію крові, зменшує гіпоксію тканин, позитивно впливає на процеси антиоксидантного захисту та перекисного окислення ліпідів [2, 20, 45, 100].

Промивання охолодженими розчинами викликає місцеву гіпотермію, що супроводжується протинабряковим та знеболюючим ефектами. Гіпербарично оксигеновані розчини активно видаляють некротоксини, стимулюють проліферацію, покращують тканинне дихання [19, 49].

Іншим сучасним засобом лікування хронічних ран є застосування сучасних інтерактивних пов'язок, які здатні, крім збереження вологого середовища, реалізовувати декілька завдань. Пов'язки, які містять поліакрилатний суперадсорбуючий полімер (SAP), очищують та деконтамінують рану. Гідрогель на поліакрилатній основі постійно виділяє та зволожує ранову поверхню розчином Рінгера, одночасно абсорбуючи

рановий ексудат з рановим детритом. Також поліакрилат зв'язує та утримує двохвалентні іони, наприклад  $\text{Ca}^{+2}$ , для яких властива інгібіція фібрinolізу. Поєднання цих механізмів сприяє очищенню виразки, процесів так званої аутолітичної санації. Зволоження сприяє виділенню протеолітичних ферментів тканинами в ділянці ранового ложа і активації фагоцитозу, що призводить до руйнування некротичних мас і струпу з сепарацією їх від здорових тканин. Комбінація пов'язок-поглиначів з поліакрилатом та губчастих пов'язок підтримують баланс вологи в рані, забезпечують оптимальну температуру та газообмін, пришвидчують аутолітичне очищення, знижують мікробну контамінацію, стимулюють проліферацію грануляційної тканини, позитивно впливають на міграцію та мітотичну активність епітеліальних клітин [9, 30, 65, 82, 89].

Також до переваг даного методу можна віднести його атравматичність, гіпоалергенність, можливість профілактики вторинного інфікування, усунення неприємного запаху, можливість анатомічного моделювання. Але щодо використання ранових покриттів при лікуванні венозних трофічних виразок, то переконливих переваг їхнього застосування не доведено [82].

Особливе місце в лікуванні хронічних ран займає метод локального негативного тиску (Negative Pressure Wound Treatment, NPWT або Vacuum-assisted closure, VAC-терапія), який в останні роки набуває широкої популярності. Метод має доведену ефективність завдяки наступним ефектам: активне видалення надлишкового ранового ексудату, прискорення деконтамінації тканин, зменшення місцевого інтерстеційного набряку, збереження рівня вологості рани, підсилення локального кровообігу, покращення оксигенації тканин, зменшення площі та об'єму ранового дефекту, стимуляція проліферації та ангіогенезу [28, 29, 37, 42, 74, 113, 149].

З метою посилення процесів репарації рани запропоновано численні заходи: ультрафіолетове та інфрачервоне випромінювання, гіпербарична оксигенація, електростимуляція (електробинт), кріогенна стимуляція,

низкоенергетичний лазер, квантова терапія тощо [19, 24, 41, 49, 61, 77, 78, 95, 100].

Іншим заходом стимуляції репаративних процесів загоєння хронічних ран є використання метаболітотропної терапії. Пропонується застосування антиоксидантів, засобів, впливаючих на білковий та ліпідний обмін, використання АТФ, лідази, провітаміну В5, деспантенолу, метилурацилу, хітозану, гіалуронової кислоти [1, 34, 53, 80, 93].

Іншим перспективним напрямком в розробці консервативних методів лікування трофічних виразок є використання клітинних технологій, таких як: застосування стовбурових клітин, методики культивування кератиноцитів на колагеновому гелі, епідермальних клітин на культурі фібробластів, «культивуємі епідермальні аутоотрансплантати» (Epicell, Epidex, Myskin), суспензія культивованих аутогенних кератиноцитів (ReCell), методика Apligraf – аллофібробласти на колагеновому гелевому матриксі, алофібробласти на кремній–органичній основі, матеріали на основі безклітинної аллогенної дерми (AlloDerm), технологія «Integra» - двошарова «штучна шкіра» - силіконова плівка та біодеградуєча мембрана, що складається з колагену та хондроїтин-сульфату, технологія «CureXcell» - внесення суспензії донорських лейкоцитів в рану [18, 26, 44, 54, 57, 67, 70, 169].

Ізраїльськими вченими впроваджується засіб для лікування хронічних ран Поліхіл (PolyHeal), механізм дії якого обумовлений контактом негативно заряджених мікросфер з мембранами клітин (макрофагів, фібробластів, ендотеліоцитів, кератиноцитів), що стимулює клітинну проліферацію. Також метод знижує кількість нейтрофілів та рівень протизапальних цитокінів, активує синтез колагену, епітелізацію, ангіогенез. Проведені дослідження довели високу ефективність методу для лікування хронічних ран різного генезу [188, 202]. Продовжуються клінічні випробування препарату Nexagon, механізм дії якого реалізується в інактивації білка, який гальмує репаративні процеси в рані [76].

Корегуючи та спрямовуючи в раціональне русло перебіг ранового процесу, можна прискорити очищення рани та стимулювати її заповнення якісною грануляційною тканиною. Але ж виникає наступна складна проблема – відновлення шкірного покриву. Враховуючи технічні можливості переважної більшості хірургічних стаціонарів та економічні можливості населення, найдоступнішим методом її вирішення залишається традиційна дермопластика. Основною складністю цього методу є нестабільність та труднощі фіксації пересаджених клаптів на реципієнтній ділянці, особливо в функціонально активних анатомічних зонах [5, 7, 22, 27, 28, 83].

Незважаючи на велику кількість знайдених нами в медичній літературі описаних методів лікування ХР та трофічних виразок (понад 200), проблема епітелізації хронічних ран різної етіології залишається актуальною. Відсутність ефекту після консервативного лікування спостерігається у понад 70% випадків, після оперативного лікування рецидив виникнення виразки виникає в 4,8 – 31,6% [53, 76, 88, 93, 131].

Щодо венозних трофічних виразок, то за різними даними закордонних авторів, суто консервативними методами вдається досягти загоєння виразки впродовж 6 місяців в 53-85% випадків [95, 99, 139, 179]. М. А. Murphy (2002), запропонував «правило 6»: «Виразка площею понад 6 см<sup>2</sup> вимагає не тільки компресійної терапії, але і вирішення питання про можливу аутодермопластику. Виразка з позитивною динамікою за 6 тижнів при адекватній компресії повинна закритись впродовж 6 місяців [139, 159].

У хворих з СДС необхідність ампутації нижньої кінцівки через неефективність консервативного лікування виникає у 14-24% пацієнтів, а післяопераційна летальність складає 13–20 % [23, 33, 132].

Багатоцентрових рандомізованих досліджень, які довели ефективність хірургічного закриття діабетичних виразок порівняно з консервативними методами не проводилось. Ефективність та доцільність застосування реваскуляризуючих оперативних втручань при СДС не доведені. Більше

того, низка дослідників наводять дані щодо негативного впливу таких втручань на частоту ампутацій нижніх кінцівок [24, 55, 88].

Отже, не дивлячись на наявність численних методів загального та місцевого лікування, проблема хронічних ран залишається далекою від повного вирішення. Сучасні реалії вимагають необхідності створення нових ефективних засобів, для яких є характерними сила та вибірковість дії, пролонгований ефект, поєднання протизапальних, антимікробних та імуномодуючих властивостей, відсутність побічної дії. Все вищенаведене доводить, що лікування хронічних ран та трофічних виразок є складною медико-соціальною проблемою, яка потребує подальшого вдосконалення способів консервативного лікування. Також треба зазначити, що дана проблема є міждисциплінарною, тому, без сумніву, викликає потребу тісної взаємодії лікарів різних спеціальностей з метою підвищення надання допомоги даній категорії пацієнтів.

### **1.3 Досвід використання PRP – технологій для стимуляції регенеративних процесів**

Ще на початку 80-х років минулого сторіччя виникла зацікавленість до гуморальних факторів, які впливають на клітинну проліферацію. Дослідження виявили, що одним із джерел даних факторів є тромбоцитарний екстракт, який стимулює проліферативну активність [116, 145, 151, 156, 183].

Тромбоцити є дериватами гемопоетичних клітин кісткового мозку – мегакаріоцитів, представляють собою клітини без ядра діаметром 2–4 мкм, термін життя яких у кров'яному руслі складає 7-10 діб. В подальшому виявилось, що в альфа-гранулах (переважно), електронно-щільних тільцях та

лізосомах тромбоцитів міститься досить чисельна група поліпептидних факторів росту [8, 156, 174, 185, 192].

При активації тромбоциту (при ушкодженнях), відбувається міграція тромбоциту до місця ушкодження. Далі шляхом екзоцитозу фактори росту вивільняються до позаклітинного середовища. За перші 10 хвилин тромбоцит секретує до 70% факторів росту. В подальшому впродовж години відбувається повне їхнє вивільнення [130, 146, 156, 176].

Насьогодні описано більш ніж 30 ФР, серед яких найбільшу цікавість викликають: тромбоцитарний фактор росту (PDGF – AA-, BB- и AB-ізомери), трансформуючий фактор росту -  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), тромбоцитарний фактор 4 (PF4), інтерлейкін-1 (IL-1), тромбоцитарний фактор ангіогенезу (PDAF), судинний ендотеліальний фактор (VEGF), епідермальний фактор росту фібробластів (EGF), тромбоцитарний ендотеліальний фактор росту (PDEGF), епітеліально-клітинний фактор росту (ECGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF), остеокальцин (Oc), остеонектин (On), фібриноген (Fg), вітронектин (Vn), фібронектин (Fn), тромбоспондин-1 (TSP-1) [8, 119, 130, 152, 156, 160, 161, 183, 185, 192].

Ці фактори мають локальну активність, сприяють залученню недиференційованих клітин до нового сформованого матриксу і запуску клітинного ділення в ділянці ушкодження.

Останні дослідження довели, що тромбоцитарні фактори росту стимулюють репарацію тканин через механізми впливу на гемостаз, запалення, ангіогенез та тканинний анаболізм [119, 130, 151, 185, 192].

Доведено наявність тісного зв'язку між коагуляційним гемостазом і тканинною репарацією. Здатність аутологічної плазми збагаченої на тромбоцити (АПЗТ, Platelet Rich Plasma – PRP) приймати участь в процесах гемостазу обумовлена впливом ключового фактору - медіатору GРІІb/ІІІа, який сприяє приєднанню активованих тромбоцитів до білків плазми – фібриногену та фібрину, що формує фібриновий згусток, який представляє собою щільну фібринову сітку, збагачену тромбоцитами, до якої

приєднуються колагени, гіалуронати, хондроїтини. Завдяки згаданим властивостям, PRP активно впроваджується в якості гемостатичного засобу впродовж останніх 30 років [8, 192].

Процесам, що передують репарації ушкодженої тканини, є апоптоз та/або некроз резидентних клітин та подальше запалення. При активації тромбоцитів PRP вивільняються хемокіни, які, залучаючи клітини імунної системи, приймають участь в процесах запалення. Це відбувається через механізм формування в ділянці ушкодження прозапального мікрооточення. Фактори CXCL7 (NAP-2), RANTES (CCL5), PF4 (CXCL4) беруть участь в міграції нейтрофілів, моноцитів, Т-клітин, базофілів, еозинофілів, дендритних клітин. Так, CXCL7 впливає на міграцію нейтрофілів та їхню активацію, RANTES затримує сигнали моноцитів та активує Т-клітини, базофіли, еозинофіли, натуральні кілери, дендритні клітини, PF4 атракціює моноцити та індукує серед моноклеарних фагоцитів фенотип макрофагів з протизапальними та репаративними функціями [105, 116, 134].

За даними Р. Bendinelli та співавт. (2010) протизапальний ефект PRP реалізується шляхом редукції експресії COX2 і CXCR4 генів, які беруть участь в реакціях запалення [126]. Також, доведено, що PRP має аналгетичні властивості, співставимі з ефектом кортикостероїдів. Також безумовну цікавість викликає здатність PRP зменшувати набряки м'яких тканин як при гострій хірургічній травмі, так і при хронічних станах [62, 136, 148, 202].

Низка авторів доводять, що при активації PRP вивільняються велика кількість факторів, які впливають на ангіогенез та неоваскуляризацію (HGF, TGF- $\beta$ 1, bFGF, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, ангіопоедин та ін.). Вказані фактори росту індукують міграцію та проліферацію ендотеліоцитів, сприяючи росту та стабілізації судин. Крім цього, PRP містить також інгібітори ангіогенезу (ендостатин, фібрoneктин, PF4,  $\alpha$ 2-макроглобулін та ін.). Останні є складовими доволі складного механізму зворотнього зв'язку, який обмежує надлишковий ангіогенез [82, 119, 134, 161].

Згідно даних низки досліджень, тромбоцити, вивільнивши протягом 1 години частину факторів росту, вбудовуються в фібриновий матрикс та продовжують впродовж не менш 7 діб секретувати біоактивні агенти. Фактори росту PRP (PDGF, TGF, IGF, EGF) взаємодіють зі специфічними рецепторами клітин-мішеней (фібробластів, остеобластів, ендотеліоцитів, клітин епідермісу), активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які індукують механізми репарації тканин, в основі яких лежить проліферація та диференціація клітин, а також синтез компонентів міжклітинного матриксу. Також на регуляцію хемотаксису і міграцію клітин активно впливають адгезивні білки, що містяться в PRP (фібрин, фібрoneктин, тромбоспондин) [118, 123, 136, 152].

Варто зазначити, що вказані фактори росту є природніми, знаходяться в біологічно запрограмованих співвідношеннях, вивільняються в суворих пропорціях та послідовності, що відрізняє PRP від рекомбінантних факторів росту [138, 148, 151, 190].

Результатом багаторічних досліджень стали методика отримання багатої на тромбоцити плазми (PRP) – аутологічної плазми крові людини, збагаченої тромбоцитами та пропозиції до використання останньої для стимуляції проліферативної та синтетичної активності резидентних клітинних популяцій [8, 133, 155].

Згідно даних R. Marx та співавт. (2001), PRP – це плазма крові, концентрація тромбоцитів в якій перевищує норму ( $> 150\text{--}350$  тис. кл./мкл). Доведений стимулюючий ефект PRP при концентрації тромбоцитів у ній понад 1 млн. кл./мкл [75, 133, 174].

Сьогодні, препарати PRP отримують шляхом різних методик та обладнання. В залежності від біохімічної структури отриманого препарату виділяють: PRP (Platelet Rich Plasma – збагачена тромбоцитами плазма крові, суспензія); PRG (Platelet Rich Gel – збагачений тромбоцитами гель); PRF (Platelet Rich Fibrin – збагачений тромбоцитами фібрин); PRFM (Platelet Rich Fibrin Matrix – збагачений тромбоцитами фібриновий матрикс). В нашій



країні методики застосування PRP об'єднуються назвою PRP – терапія, також є поширеною комерційна назва «плазмоліфтинг» [146, 174, 180].

Згідно останньої міжнародної класифікації, яка була запропонована колективом дослідників з США, європейських країн, Південної Кореї, всі препарати PRP, в залежності від вмісту в них фібрину та лейкоцитів, поділяють на такі 4 категорії [8, 155, 174]:

- P-PRP – Pure Platelet Rich Plasma (чиста збагачена тромбоцитами плазма крові), яку отримують за допомогою сепаратора крові (separator PRP), наприклад методом Vivostat PRF або Anitua's PRGF;

- L-PRP – Leucocyte and Platelet Rich Plasma (збагачена лейкоцитами та тромбоцитами плазма крові), яку отримують методиками Curasan, Regen, Plateltex, SmartPReP, PCCS, Magellan и GPS PRP.

- P-PRF – Pure Platelet Rich Fibrin (чистий збагачений тромбоцитами фібрин), метод отримання - Fibrinet;

- L-PRF – Leucocyte and Platelet Rich Fibrin (збагачений лейкоцитами і тромбоцитами фібрин), метод – Choukroun's PRF.

При цьому терміни P-PRP та L-PRP позначають неактивовані (з відкладеною повною активацією) рідкі форми (суспензії). Активовані форми цих препаратів називаються P-PRP - фібриновий гель та L-PRP - фібриновий гель.

Наведена класифікація, на думку авторів, повинна сприяти стандартизації отримання препаратів PRP та аналізувати результати лікування з використанням PRP – терапії.

На сучасному етапі використання PRP для стимуляції м'яких тканин і кісток стало революційною методикою в хірургічній стоматології [17, 99, 167, 208], травматології та ортопедії, а саме при лікуванні артрозів, стимуляції остеогенезу в поєднанні з остеосинтезом [112, 188, 209], косметології та естетичній хірургії [135, 147, 154, 163, 165, 194, 197, 205], а також для шунтування судин серця [125, 210]. Описано позитивні результати

використання PRP в офтальмології у відновному лікуванні після інфекційних кератитів [164].

Найбільший досвід використання PRP накопичений в щелепно-лицевій хірургії, де ця методика застосовується для заповнення великих кісткових дефектів та нарощенні м'яких тканин ротової порожнини [17, 99, 167]. Описано позитивний досвід використання PRP при трансплантації вільного сполучно-тканинного трансплантату, операціях з використанням слизово-окісткового лоскуту [195, 209].

В останні роки з'явилася численна кількість публікацій вітчизняних та, переважно, іноземних авторів, присвячених впливу PRP на рановий процес [158, 165]. Викладено позитивний досвід застосування PRP при лікуванні гострих виразкових уражень шкіри [62, 121, 162], хронічних ран та трофічних виразок кінцівок [35, 114, 157, 175, 182, 199, 203, 206], в т.ч. венозного генезу [79, 127, 129, 193], на фоні ХАН [128], при СДС [115, 143, 150, 171, 173, 176, 186, 195]. Наведено позитивні результати застосування PRP при лікуванні пролежнів у спінальних пацієнтів [111, 189]. Доведені позитивні місцеві та загальні ефекти, скорочення термінів лікування [12, 63, 126, 144, 181, 198, 200, 205]. Важливим моментом є відносна економічна доступність методу, адже існуючі місцеві засоби, які містять фактори росту (Ебермін, Regranex, Dermagraft, Ебер та ін.), мають нижчу ефективність, при значно вищій ціні [76, 181].

Який саме тип препарату PRP – терапії є ефективнішим в хірургії? Однозначної відповіді немає, це питання потребує подальшого вивчення та поширення доказової бази. Але, у препаратів L-PRP є певна перевага – наявність лейкоцитів, що підсилює їхній антимікробний (шляхом дії через цитокіни, які синтезуються лейкоцитами) та ангіогенний ефекти (за рахунок **продованого** лейкоцитами VEGF). Враховуючи вищенаведене, можна припустити, що вибір може бути буде на користь даного типу.

Отже, наведені вище експериментальні та клінічні дані свідчать про значний позитивний вплив факторів росту тромбоцитів в стимуляції

ангіогенезу тканин та ранозагоєння, що в свою чергу доводить ефективність застосування методики PRP у пацієнтів з ХР та перспективність подальших досліджень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу

В період з 2011 по 2017 рік на базі хірургічного відділення 1-ї міської клінічної лікарні міста Полтави проведено проспективний аналіз результатів комплексного клінічного обстеження та хірургічного лікування 147 хворих з хронічними ранами різної локалізації, (основна група - 74 хворих, що додатково до комплексного лікування ХР отримували місцеве лікування стимуляторами ранової регенерації: плазмою збагаченою тромбоцитами (PRP), та група порівняння - 73 пацієнтів, що лікувалися за традиційними підходами.).

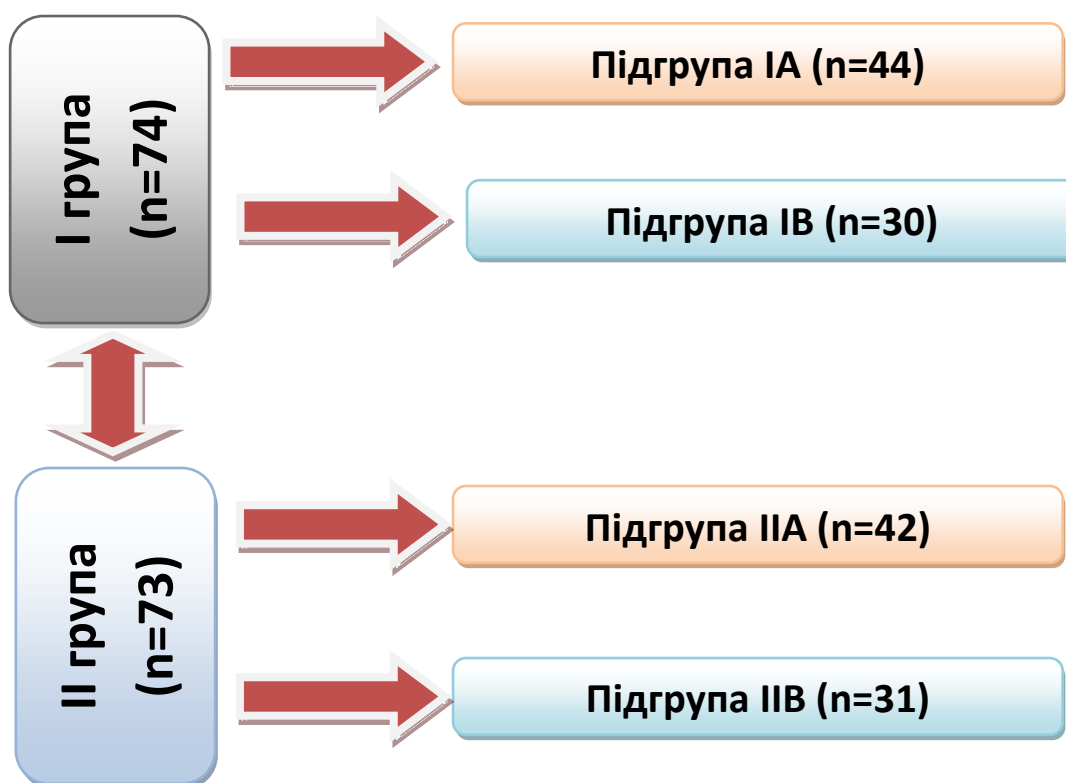


Рис. 1.1 Дизайн дисертаційної роботи (схема).

Основну групу ( I група) та групу порівняння( II група) було поділено на підгрупи в залежності від генезу: на фоні хронічної артеріальної недостатності (підгрупи IA та IIA) та венозної недостатності (IB та IIB) – рис. 1.1.

**Критерії включення хворих в дослідження:**

1. Хворі з ранами, що не гояться протягом 8 тижнів під дією лікування згідно існуючих протоколів та визначаються як хронічні рани.
2. Пацієнти з ХР, яким коригуюче оперативне лікування на судинній системі було не показане;
3. Пацієнти з ХР нижніх кінцівок яким оперативне лікування на судинній системі було не проведене в зв'язку з відмовою пацієнта;
4. Нормальні фізіологічні показники тромбоцитів в крові пацієнтів основної групи.

**Критерії не включення хворих в дослідження:**

1. Невідповідність критеріям включення;
2. Декомпенсація серцево-судинної, дихальної, сечовидільної та інших системи;
3. Наявність злоякісних новоутворень;
4. Наявність аутоімунних захворювань з корекцією кортикостероїдами;
5. Наявність остеомієліту;
6. Кістково-плечовий індекс менше 0,7;
7. Гангрена або флегмона кінцівок, що потребує хірургічної обробки;
8. Психічні розлади;
9. СНІД;
10. Термінальний стан хворого.

**Критерії виключення:**

1. смерть пацієнта;
2. відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Серед пацієнтів, що були включені до обстеження в основну групу, було 39 (52,7%) чоловіків і 35 (47,3%) жінок. В групі порівняння чоловіків

було 40 (54,8 %), жінок – 33 (45,2%). Звертає на себе увагу превалювання чоловіків у підгрупах ІА та ІІА, та жінок в підгрупах ІВ та ІІВ, про що інформує таблиця 2.1. Представлені вище дані свідчать про репрезентативність досліджуваних груп за гендерними ознаками.

Таблиця 2.1

### Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за гендерними ознаками

І група (n=74)				ІІ група (n=73)			
підгрупи				підгрупи			
ІА (n=44)		ІВ (n=30)		ІІА (n=42)		ІІВ (n=31)	
Чол	27 (61,3%)	Чол	12 (40%)	Чол	31 (73,8%)	Чол	9 (29%)
	39(53,7%)		40(54,8%)				
Жін	14 (38,7%)	Жін	21 (60%)	Жін	12 (26,2%)	Жін	21 (71%)
	35(47,3%)		33(45,2%)				

Ідентичність була витримана також і у віці. Середній вік в основній групі складав  $49,5 \pm 0,3$  років, в групі порівняння –  $51,2 \pm 0,4$  років (табл. 2.2). Представлені дані свідчать про репрезентативність досліджуваних груп за віковими ознаками.

Таблиця 2.2

### Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за віком

І група (n=74)				ІІ група (n=73)			
Підгрупи, роки				Підгрупи, роки			
ІА (n=44)		ІВ (n=30)		ІІА (n=42)		ІІВ (n=31)	
Чол	56,0± 0,6	Чол	42,9± 0,2	Чол	59,1± 0,4	Чол	46,0± 0,1
	46,0±0,4				47,4±0,5		
Жін	63,3± 0,2%	Жін	52,2± 0,4	Жін	56,0± 0,7	Жін	66,2± 0,3%
	52,9±0,2				54,3±0,1		

Група І (основна) була неоднорідна за етіологією хронічних ран. В ній було виділено дві підгрупи:

ІА – 44 хворих (59,5%) з ХР при хронічній артеріальній недостатності (ХАН),

ІВ – 30 хворих (40,5%) з ХР при хронічній венозній недостатності (ХВН), про що наглядно інформує таблиця 2.3.

Для аналізу отриманих результатів основної групи була взята група порівняння ІІ, ідентична до основної по кількості:

ІА – 42 (57,5%) хворих ХР при хронічній артеріальній недостатності (ХАН);

ІВ – 31 (42,5%) пацієнтів з ХР при хронічній венозній недостатності (ХВН), про що наглядно інформує таблиця 2.3. Представлені дані свідчать про репрезентативність досліджуваних груп та підгруп за етіологією хронічних ран.

*Таблиця 2.3*

#### **Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за етіологічними факторами**

<b>І група (n=74)</b>				<b>ІІ група (n=73)</b>			
<b>підгрупи</b>				<b>підгрупи</b>			
<b>nIA(n=44)</b>		<b>nIB(n=30)</b>		<b>nIIA(n=42)</b>		<b>nIIB(n=31)</b>	
Облітеруючий АС	20 (45,5%)	Варикозна хвороба	9 (30%)	Облітеруючий АС	18 (42,8%)	Варикозна хвороба	10 (32,2%)
Діабетична стопа	19 (43,2%)	ПТФС	17 (56,7%)	Діабетична стопа	20 (47,6%)	ПТФС	20(64,5%)
облітеруючий тромбангіт, васкуліти	2 (4,5%)	Синдром* Кліппель-Треноне	1 (3,3%)	облітеруючий тромбангіт, васкуліти	2(4,8%)	синдром* Кліппель-Треноне	-
хвороба Рейно, синдром Рейно	2 (4,5%)	Синдром** Парку-Вебера-Рубашова	1 (3,3%)	хвороба Рейно, синдром Рейно	-	синдром** Парку-Вебера-Рубашова	-
Інші	1(2,3%)	Інші	2(6,7%)	Інші	2 (4,8%)	Інші	1 (3,2%)

\*вроджена гіпо або аплазія глибоких вен

\*\*вроджені артеріовенозні нориці

Проаналізовано клінічний перебіг захворювання досліджуваних груп до початку лікування.

**Підгрупи ІА та ІАА (хворі з ХР внаслідок ХАН)** 20 пацієнтів ІА підгрупи та 18 пацієнтів ІАА підгрупи з облітеруючим атеросклерозом (ОА) визначали ХАН по Фонтейну-Покровському, КПП та тредміл тест (після виміру КПП, виконується тредміл-тест з фізичним навантаженням на доріжці

довжиною 200 метрів, кут доріжки 0°, швидкість руху 3.2 км / год, після чого пацієнта зупиняють і в горизонтальному положенні вимірюють КПП впродовж 1 хвилини, дослідження закінчують тоді, коли КПП відновлюється до вихідного рівня). Про що наглядно інформує таблиця 2.4.

Таблиця 2.4

**Розподіл пацієнтів досліджуваних ІА та ІІА підгруп за ступенем хронічної артеріальної недостатності при облітеруючому атеросклерозі**

Підгрупа	Метод дослідження						
	ХАН по Фонтейну-Покровському при ОА		ГПІ			третміл тест (хв.)	
	III	IV	0,7-0,6	0,59-0,5	<0,5	<15	>15
<b>I А (n=19)</b>	16 (84,2%)	3 (15,8%)	7 (36,8%)	10 (52,6%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)	2 (10,5%)
<b>II А (n=18)</b>	15 (80%)	3 (20%)	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)	9 (90%)	1 (10%)

Як видно з вищенаведених даних відмічається співставимість обох досліджуваних підгруп за ступенем ХАН по Фонтейну-Покровському, ГПІ, третміл-тесту.

Звертає на себе увагу пряма залежність між вищезначеними показниками у пацієнтів з ХАН.

У пацієнтів I групи з ХАН ХР мали таку локалізацію:

- 7 (36,8%) хворих – виразки в ділянці підшви;
- 9 (47,4%) хворих – виразки в ділянці дистальних фаланг;
- 3 (15,8%) хворих – інше розміщення виразкового процесу.

Відповідно, у пацієнтів II групи (порівняння) з ХАН ХР мали аналогічну локалізацію, а саме:

- 6 (33,3%) хворих – ХР, в ділянці підшви;
- 8 (44,4%) хворих – ХР в ділянці дистальних фаланг;



- 4 (22,3%) хворих – інше розміщення ранового процесу.

Всі 17 хворих з СДС основної групи хворіли на цукровий діабет II типу (окрім однієї хворої), були інсулінозалежними, тривалість СДС не менше 5 років.

Хворі на СДС, за класифікацією Wagner, мали 1 і 2 стадії захворювання – 10 (58,8%) пацієнтів, у 7 (41,2%) хворих – 3-я стадія (глибокі виразки з розвитком плантарної флегмони, без розвитку остеомієліту).

20 пацієнтів II групи хворіли на СДС II типу, 16 із них були інсулінозалежні. Хворі на СДС, по класифікації Wagner, мали 1 і 2-гу стадії захворювання – 14 (70%) пацієнтів, у 6 (30%) хворих – 3-я стадія (глибокі виразки з розвитком плантарної флегмони, без розвитку остеомієліту).

За вираженістю клінічних синдромів у пацієнтів I групи з СДС мали місце наступні форми: 8 (47%) хворих – нейроішемічна форма СДС; 3 (17,6%) – ішемічна форма СДС; 6 (35,3%) – нейропатична форма СДС.

Відповідно, у пацієнтів II групи (порівняння) з СДС мали місце наступні форми: 10 (50%) хворих – нейроішемічна форма СДС; 5 (25%) – ішемічна форма СДС; 5 (25%) – нейропатична форма СДС.

У пацієнтів I групи з СДС трофічні виразки мали наступну локалізацію:

- 9 хворих (52,9%) – виразки в ділянці підшви;
- 3 хворих (17,6%) – виразки в ділянці дистальних фаланг;
- 5 хворих (29,4%) – інше розміщення виразкового процесу.

Відповідно, у пацієнтів II групи (порівняння) з СДС трофічні виразки мали аналогічну локалізацію, а саме:

- 11 хворих (55%) – виразки в ділянці підшви;
- 5 хворих (25%) – виразки в ділянці дистальних фаланг;
- 4 хворих (20%) – інше розміщення виразкового процесу.

Як видно з приведених даних, найчастіше виразки спостерігались на поверхні підшви.

Тривалість виразкового процесу в обох досліджуваних групах на догоспітальному етапі складала від 6-ти тижнів до 10 місяців. Площа

трофічних виразок у пацієнтів ІА підгруп варіювалися від 6 см<sup>2</sup> до 56 см<sup>2</sup>. Більшість виразок мали близьку до круглої форму.

Розподіл пацієнтів підгрупи А основної групи та групи порівняння залежно від площі ранового дефекту представлено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Структура ІА та ІІА підгруп до початку лікування в залежності від площі ранового дефекту**

Площа ХР	І група	ІІ група
	ІА підгрупа (n=44)	ІІА підгрупа (n=42)
Малі (5-10см <sup>2</sup> )	8 (18,2%)	9 (21,4%)
Середні (11-26см <sup>2</sup> )	21(47,7%)	20 (47,6%)
Великі (27-50см <sup>2</sup> )	12(27,3%)	11(26,2%)
Обширні (більше 50см <sup>2</sup> )	3(6,8%)	2 (4,8%)

При визначенні площі ХР є очевидним превалювання дефектів середніх розмірів.

**Пацієнти підгрупи ІВ** (пацієнти основної групи з ХР на тлі ХВН) за етіологічними факторами розподілялись таким чином:

- 9 (30%) – ХР, пов'язані з варикозною хворобою нижніх кінцівок;
- 17 (57,6%) – ХР при ПТФС;
- 1 (3,3%) – синдром Кліппель-Треноне;
- 1 (3,3%) – синдром Парку-Вебера-Рубашова
- 2 (6,6%) – інші.

**Пацієнти підгрупи ІІВ** (пацієнти групи порівняння з ХР на тлі ХВН) за етіологічними факторами розподілялись таким чином:

- 10 (32,3%) – ХР, пов'язані з варикозною хворобою нижніх кінцівок;
- 20 (64,5%) – ХР при ПТФС;

- 1 (3,2%) – інші.

Отже, за етіологічним фактором, пацієнти з хронічними ранами обох досліджуваних груп були співставимі.

Тривалість виразкового процесу у хворих з ХР при ХВН ІВ підгрупи становила від 5 місяців до 4,8 років.

У 15 (50%) хворих був наявний 1 виразковий дефект, у 11(36,7%) – 2 і більше, у 4 (13,3%) спостерігалось двобічне ураження нижніх кінцівок. Всі ХР при ХВН були розташовані в нижній третині гомілки в парагомілковій ділянці. Виразки характеризувались нерівними краями. Розміри варіювались від 6 см<sup>2</sup> до 62 см<sup>2</sup> (див. таб. 2.6).

Таблиця 2.6

**Площа хронічних ран ІВ та ІІВ підгруп до початку лікування**

Площа ХР	I група	II група
	ІВ підгрупа (n=30)	ІІВ підгрупа (n=31)
Малі (5-10см <sup>2</sup> )	5 (16,7%)	6 (19,4%)
Середні (11-26см <sup>2</sup> )	19 (63,3%)	20 (64,5%)
Великі (27-50см <sup>2</sup> )	5 (16,7%)	4 (12,9%)
Обширні (більше 50см <sup>2</sup> )	1 (3,3%)	1 (3,2%)

Тривалість ранового процесу у хворих з ХР при ХВН ІІВ підгрупи становила від 4 місяців до 5,5 років. Всі хворі обох груп на догоспітальному етапі оглядалися ангіохірургом, отримували амбулаторне лікування, а у випадках довготривалого виразкового анамнезу курси лікування в умовах загально хірургічного стаціонару.

У 17 (54,8%) хворих був наявний 1 виразковий дефект, у 12 (38,7%) – 2 і більше, у 2 (6,5%) спостерігалось двобічне ураження нижніх кінцівок. Всі ХР при ХВН в у пацієнтів ІІВ підгрупи були розташовані в нижній третині гомілки в парагомілковій ділянці. Виразки характеризувались нерівними краями. Розміри варіювались від 7 см<sup>2</sup> до 58 см<sup>2</sup>.

Усі хворі досліджуваних груп на догоспітальному етапі були консультовані ангіохірургом, отримували амбулаторне хірургічне лікування, а у випадках довготривалого ранового анамнезу курси лікування в умовах загально хірургічного стаціонару.

Лікування пацієнтів з підгрупи А з СДС супроводжувалось функціональним розвантаженням. Проводилася корекція гіперглікемії пероральними цукрознижуючими препаратами і інсулінами різної тривалості дії. Також проводилася корекція наявних нейро та ангіопатичних порушень згідно існуючих рекомендацій.

Пацієнти обох груп з ХАН отримували вітаміни групи В, аевіт,  $\alpha$  – ліпоєву кислоту, спазмолітики, пацієнтам з вираженим нейропатичним больовим синдромом призначалися трициклічні антидепресанти.

Згідно до існуючих на даний час стандартів, допомога пацієнтам з нейропатичною формою СДС складається з оптимального вибору вуглеводного обміну, використання інгібіторів АПФ, глікозаміногліканів (сулодексид), корекції дисліпідемії, використання препаратів тіоктової кислоти, протисудомних препаратів, симптоматичної терапії больового синдрому з використанням НПЗП анальгетиків.

При ішемічній і нейроішемічній формах СДС виконувалася медикаментозна корекція ішемії кінцівки з застосуванням реологічних розчинів (реополіглюкін, реомакродес), дезагрегантів (трентал, курантил), простагландинів Е1 (вазопростан), багатокомпонентного поліфункціонального препарату Реосорбілакт.

При ХР, у підгрупі В у  $56,2 \pm 3,2\%$  пацієнтів виникав біль в ділянці виразкового дефекту, який мав помірну або не виражену інтенсивність. Переважали скарги, пов'язані з полінейропатією нижніх кінцівок - парастезії, гіпер- чи гіпостезії. У пацієнтів переважав біль в нижніх кінцівках, що виникав у стані спокою і переважно в нічний час. Інтенсивність болю була від помірного до сильного, що значно порушувало сон. Також відмічалось

значне погіршення якості життя. Пацієнти основної та групи порівняння були співставимі за даними показниками.

У хворих з трофічними виразками при ХВН наявність ХР супроводжувалось помірно вираженим больовим синдромом, з посиленням болю при навантаженні протягом дня, до кінця дня відмічалось посилення набряку у 63% пацієнтів.

На догоспітальному етапі всі хворі отримували місцеве лікування у вигляді волого-висихаючих пов'язок з водним антисептичним розчином, пов'язками різних фірм виробників. Проводились курси різноманітних фізіотерапевтичних процедур.

Більшість хворих обох досліджуваних груп (86,3%) до включення в дослідження регулярно приймали рекомендовані лікарські препарати – флеботоніки, антибіотики, препарати тіктової кислоти, вітаміни, дезагреганти та інші. Решта хворих (13,7%) регулярний прийом препаратів не відмічали.

Пацієнти обох досліджуваних груп, суб'єктивного покращення стану після проведеного лікування не відмічали, також не спостерігали зменшення площі виразок.

Усім хворим з трофічними виразками при ХВН проводилась компресія еластичним трикотажем. Лікувальний ефект компресійного впливу пов'язаний з реконструкцією венозного повернення – перехід ретроградного кровотоку в фізіологічний антеградний, за рахунок стиснення поверхневих і перфорантних вен, покращення лімфатичного дренажу. Використовувався трикотаж 2-го (23 – 32 мм.рт.ст.) та 3-го класу компресії (33 – 46 мм. рт.ст), переважно в денний час.

Хворим з трофічними виразками при ХВН в обох групах для корекції порушень флебогемодинаміки призначались системні флебопротектори.

Усім пацієнтам, включеним в основну групу і групу порівняння, при госпіталізації проводили місцеве лікування ХР традиційним способом. Який включав хірургічну обробку гнійного вогнища. При її виконанні видаляли

некротизовані тканини, по можливості радикально видаляли наявний струп і нашарування фібрину, що нерідко покриває грануляційну тканину. Надалі для обробки поверхні рани місцево використовували різні антисептики, в тому числі розчини декасану, хлоргексидину, 3% розчину перекису водню, 0,1% перманганату калію, 1% диоксидину. Ними зрошували поверхню рани під час оперативного втручання або при щоденних перев'язках. Потім накладали марлеву асептичну пов'язку з 0,1% розчином йодопірина або мазевими засобами, що містять водорозчинну основу (левосин, левоміколь).

Хворим основної групи лікування доповнювалось заходами PRP-терапії у вигляді внутрішньошкірних та підшкірних ін'єкцій по периферії рани та аплікацій на рану, курсом до 6 – 9 маніпуляцій. Дані маніпуляції виконували без знеболення, вони не мали протипоказань, добре переносилися хворими.

Антибактеріальні препарати призначали з першого дня госпіталізації відповідно до загальноприйнятих схем. Відповідно до принципів раціональної антибіотикотерапії досліджували ранові виділення на якісний склад мікрофлори і її чутливість до антибіотиків. Після отримання бактеріологічного висновку (в середньому це відбувалося на 5 – 7 добу після відправлення матеріалу на дослідження), а також при відсутності ефекту від раніше призначених антибактеріальних препаратів проводили корекцію антибактеріальної терапії згідно отриманих результатів.

Пацієнти, які мали супутню соматичну патологію, при необхідності паралельно отримували відповідне терапевтичне лікування, спрямоване на корекцію наявної дисфункції основних життєво важливих органів і систем.

Отже місцеве лікування пацієнтів групи порівняння здійснювалось за традиційними, викладеними вище, методиками. При лікуванні пацієнтів основної групи загальноприйняті лікувальні заходи доповнювали застосуванням PRP-терапії

## 2.2 Характеристика методів дослідження

Усіх хворих, включених в клінічне дослідження в повному об'ємі обстежено клінічно, лабораторно та інструментально. При опитуванні хворого з'ясовували характер больового синдрому, наявність виділень із ран, тощо. Збирали анамнез життя. Фізикальне обстеження починали з огляду хворого: визначали забарвлення, температуру, вологість шкірних покривів, наявність серцево-судинних порушень, проводили перкусію, аускультацию легень і серця, виміри артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихальних рухів. Через венозний доступ робили забір крові для визначення біохімічних показників.

Всім пацієнтам досліджували параметри загальноклінічних лабораторних та біохімічних досліджень. Загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, вміст гемоглобіну, гематокриту, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), та вміст глюкози крові визначали уніфікованими методами [68, 87]. Дослідження формених елементів крові з диференційованим підрахунком лейкоцитарної формули також визначали уніфікованим методом [68, 87].

Для оцінки тяжкості ендотоксикозу, ефективності системного захисту організму використовували модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (МЛІІ), який розраховували за формулою:  $\text{МЛІІ} = (1 - \text{кількість лімфоцитів}) / (\text{кількість лімфоцитів})$ , що відображає співвідношення «фагоцити / лімфоцити» [55]. Біохімічні показники крові (вміст загального білка, креатеніну, сечовини, амілази крові білірубину, активність амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) та коагулограму (толерантність плазми до гепарину, протромбіновий індекс, фібриноген, проба Лі-Уайта) визначали за уніфікованими методами дослідження [68, 87].

Концентрацію калія і натрія в сироватці крові визначали методом фотометрії плазми на фотометрі ППФ-УНІІЗ [68, 87].

Визначали об'єм діурезу, питому вагу сечі, вміст білка, цукру, жовчних пігментів, ацетону, кількість формених елементів крові та циліндрів в сечі за уніфікованими методами дослідження [68, 87].

Стан гемодинаміки визначався за даними показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного (Сист. АТ), диастолічного (Диаст. АТ), та середнього (Сер. АТ) артеріального тиску, центрального венозного тиску (ЦВТ), електрокардіографії (ЕКГ).

### **Методика отримання АПЗТ**

Обов'язковим критерієм можливості застосування АПЗТ при лікуванні ХР вважали нормальні фізіологічні показники тромбоцитів в крові пацієнтів основної групи. Для цього проводився підрахунок тромбоцитів в камері Горяєва з застосуванням в якості гемолізуючої рідини розчину оксалату амонію. При підрахунку використовувались фазово-контрастну мікроскопію [68, 87].

Реактиви. 1% розчин оксалату амонію.

Хід визначення. Дослідження можна проводити як крові, отриманої з пальця, так і в стабілізовану цитратом венозної крові. В останньому випадку отриманий при підрахунку результат множать на коефіцієнт 1,1 (враховують розведення венозної крові розчином цитрату натрію - 9: 1).

Розведення крові. Найзручнішим і досить точним є спосіб розведення крові в пробірках. Для цього, в попередньо висушену чисту пробірку піпеткою відмірюють 1,98 мл 1% оксалату амонію і обережно вносять в неї 0,02 мл крові. Впродовж 1-2 хв вміст пробірки ретельно перемішують без спінювання. Заповнюють дві камери Горяєва і на 10-15 хв поміщують їх для осідання тромбоцитів у вологу камеру (чашку Петрі зі змоченим фільтрувальним папером або марлею). У кожній камері підраховують тромбоцити в 25 великих квадратах.



Фазовоконтрастна мікроскопія проводилась за допомогою звичайного мікроскопа, освітлювача типу ОІ-19 і пристрою для спостереження методом фазового контрасту КФ-4.

Підготовка мікроскопа. Після установки на мікроскопі фазових об'єктивів і фазового конденсора виробляють фокусування об'єктивів 40х на сітці камери Горяєва. Встановлюють освітлення і центрують зображення фазової пластинки і кільцевої діафрагми. Мікроскопію проводять з зеленим світлофільтром. При роботі з фазово-контрастною установкою необхідно користуватися камерами одного типу, так як фокусування оптичних систем залежить від товщини скла камери.

Розрахунок визначення числа тромбоцитів в 1 мкл крові. Середню арифметичну величину з двох паралельних визначень множать на 1000 (площа 25 великих квадратів - 1 мм<sup>2</sup>, висота камери - 0,1 мм, розведення 1:100; отже, кількість тромбоцитів повинна бути помножена на  $1 \times 10 \times 100 = 1000$ ).

Нормальні межі коливань числа тромбоцитів в крові у людини складають від 170 до 350  $\times 10^9$  / л.

Для отримання АПЗТ забір крові проводили з периферичної вени пацієнта в 2 спеціальні стерильні гепаринізовані пробірки, по 8 мл кожна, вміст гепарину, в яких складала 14-20 одиниць на 1мл крові. Після заповнення пробірки її ретельно перемішували. Далі кров центрифугувалась на центрифугузі, протягом 15 хв при частоті обертання 2250 об/хв. В результаті обертання кров в пробірках поділялась на 2 шари: верхній мутний шар – плазма збагачена тромбоцитами, нижній – еритроцити та лейкоцити з незначною домішкою тромбоцитів, які знаходилися зверху. З пробірки за допомогою спеціального дозатора забирався шар плазми багатой тромбоцитами (близько 4 мл). Далі отриману АПЗТ набирали в шприц і ін'єкували рану по периферії (до 15 ін'єкцій по 0,5 мл). Інтервал між місцем ін'єкції складав 1 см. Частину АПЗТ, що залишилася у вигляді аплікації прикладали на рановий дефект і закривали сухою стерильною пов'язкою на

24 год. Маніпуляції проводилися кожну 2-гу добу, курсом від 6 до 9 процедур.



**Рис. 2.2** Вакуумні гепаринізовані пробірки з від центрифугованим матеріалом



**Рис. 2.3** Центрифуга «800-1».

Кількість тромбоцитів в отриманому препараті не визначали, так як критерієм проведення лікування АПЗТ у пацієнтів І групи з ХР був нормальний фізіологічний вміст тромбоцитів периферичної крові. З цього випливає, що концентрація останніх в АПЗТ є такою, що не корелює у пацієнтів І (основної) групи.

## **Відновно-пластичні хірургічні втручання**

Для підвищення ефективності результатів лікування у частини пацієнтів обох груп комплекс лікувальних заходів передбачав проведення оперативних втручань із заміщенням дефекту шкірою власного походження – аутодермопластики.

АДП виконувалась розщепленим перфорованим клаптем за методикою Тирша. Вільний шкірний клапоть забирався за допомогою електричного дерматому з передньо-зовнішньої поверхні стегна. Забор аутоотрансплантату проводився під місцевою інфільтраційною анестезією.

Товщина аутодермотрансплантату складала 0,3-0,4 мм, при виконанні АДП в ділянці кісток, суглобів, опорних або контактних поверхонь (ділянки з програмованими підвищеними навантаженнями) товщина трансплантату складала 0,5-0,6 мм. Аутоотрансплантати перфоровались за допомогою скальпелю за ходом силових ліній Лангерса з коефіцієнтом перфорації 1:1 – 1:3.

Розщеплений шкірний клапоть поміщався на область дефекту, фіксувався в одній зі своїх точок і розправлявся анатомічним пінцетом по всій площині дефекту з дотриманням збереження орієнтації дистальної та проксимальної частин аутодермотрансплантату при розміщенні його на реципієнтній поверхні. Краї пересадженого аутоотрансплантату фіксувались рідкими вузловими швами до країв реципієнтної поверхні. При розташуванні реципієнтної зони у функціонально активній ділянці додатково використовували іммобілізацію кінцівки.

У пацієнтів основної групи операція АДП додатково доповнювалась застосуванням аутологічної PRP, яку отримували за описаною вище в попередніх розділах методикою.

Метод закриття ранового дефекту за допомогою АДП розщепленим перфорованим клаптем використовувався у 26 хворих основної групи (35,13%) та у 23 пацієнтів групи порівняння (31,51%).

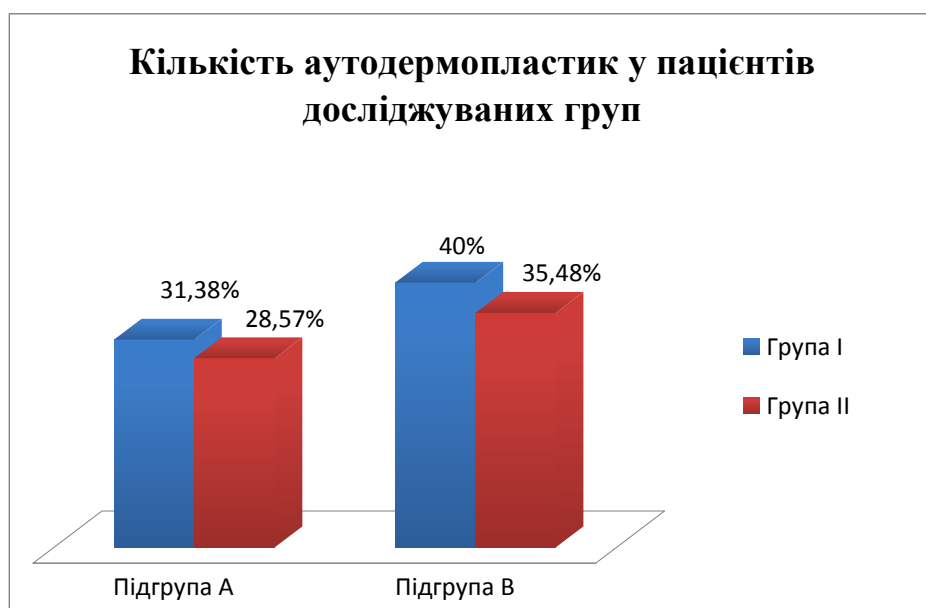
Пацієнтам ІА підгрупи АДП виконано у 14 (31,38%), пацієнтам ІІА підгрупи АДП виконано у 12 (28,57%).

Хворим ІВ підгрупи АДП виконано у 12 (40%), в ІІВ підгрупі АДП виконано у 11 (35,48%) –  $p < 0,05$ .

Середній вік пацієнтів склав  $51,4 \pm 3,4$  та  $57,2 \pm 3,3$  років відповідно. Площа ранового дефекту перед АДП склала в основній групі  $45,5 \pm 8,4$  см<sup>2</sup>, в групі порівняння –  $43,4 \pm 7,8$  см<sup>2</sup>.

За локалізацією переважали ХР гомілок та стоп – 44 (89,79%), в основній групі – 23 пацієнти (88,46%), в групі порівняння 21 пацієнтів (91,3%).

За вказаними параметрами досліджувані групи були співставимі.



**Рис. 2.4** Кількість аутодермопластик у пацієнтів досліджуваних груп.

Клінічну ефективність АДП виначали за відсотком площі пересаженого клаптя, який прижився; часом, який був потрібний для повного загоєння ХР. Приживлення аутоотрансплантату клінічно визначалось

за такими ознаками: колір клаптя, ступінь і характер ексудації, ступінь фіксації клаптя.

Результат АДП вважали добрим, коли площа приживлення трансплантату складала понад 90%, задовільним – площа приживлення – 60 – 90%, незадовільним – менш ніж 50 – 60%

### Планіметрія ранового дефекту

Для дослідження та об'єктивізації процесів загоєння ХР у пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося визначення площі ранових дефектів з застосуванням програми «LesionMeter» v.1.0.7 [<http://lesionmeter.com/>] для операційної системи Android, яка встановлена на смартфон (див. рис. 2.6).



**Рис. 2.5.** Застосуванням програми «LesionMeter» для визначення площі ранових дефектів.

Для вимірювання площі поверхні ранового дефекту за допомогою даної програми фотографували сегмент кінцівки з рановим дефектом біля якого розміщували еталон масштабування у вигляді стандартної банківської пластикової карти, після цього на отриманому фото за допомогою курсора по периметру обводили рановий дефект та автоматично отримували його площу в см<sup>2</sup>. Отриманий результат заносили в архів програми де зберігається інформація про пацієнта і є можливість порівняння динаміки ранового процесу, з можливістю відправки його на задану електронну пошту.

Для оцінки площі ХР використовували класифікацію В.Я. Васюткова. Залежно від розмірів ранового дефекту хронічні рани поділяли на малі – площею до 10 см<sup>2</sup>, середніх розмірів – 11 – 26 см<sup>2</sup>, великі – 27 – 50 см<sup>2</sup>, та обширні – >50 см<sup>2</sup>.

Визначення площі початкового ранового дефекту проводили при госпіталізації пацієнта в стаціонар до початку лікування, та в період лікування для визначення динаміки загоювання рани на 4, 8, 12, 16, 20-ту добу та на етапі закінчення лікування.

### **Бактеріологічні дослідження**

Кожному пацієнту проводилось бактеріологічне дослідження мікрофлори виразки, яке включало ідентифікацію флори, визначення чутливості до антибіотиків. Аналіз виразкових виділень проводився до початку лікування, повторні дослідження виконувалися на 10-у і 20-у добу лікування. Забір ранового матеріалу проводився стерильним ватним тампоном на паличці з подальшим розташуванням отриманого матеріалу в уніфіковану стерильну пробірку. В бактеріологічній лабораторії проводився посів матеріалу на живильне середовище «кров'яний агар». Матеріал містився в термостат з температурою 37° С на 24 години, по закінченні цього терміну проводився підрахунок числа і оцінка мікробних колоній. Ідентифікацію бактерій виробляли за загальноприйнятими методиками, що

дозволяє диференціювати видові і родові таксони стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, синьогнійної палички і т.д. з використанням специфічних видових діагностичних тестів.

Чутливість мікрофлори до антибіотиків визначали експрес-методом М.Ф.Камаєва і В.П.Ващука (1975). Достовірність експрес-методу контролювали стандартним способом (за “методичними вказівками визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків методом дифузії в агар з використанням дисків” (наказ МОЗ України №167 від 5.4.2007 р.).

Мікрофлора ран у хворих з ХР обох досліджуваних груп характеризується поліетіологічністю і була представлена як грам негативними так і грампозитивними мікроорганізмами.

Так, серед пацієнтів ІА групи грамнегативну мікрофлору було виявлено в 24(54,5%) пацієнтів, грампозитивну - в 20(45,5%) випадках ( $p>0,05$ ). У 9 (25%) мікробіологічних дослідженнях виділена монокультура, в 33 (75%) - мікробні асоціації ( $p<0,05$ ).

Серед пацієнтів ІВ групи грамнегативну мікрофлору було виявлено в 16(53,3%) пацієнтів, грампозитивну - в 14(46,4%) випадках ( $p>0,05$ ). У 5 (16,6%) мікробіологічних дослідженнях виділена монокультура, в 25 (83,3%) - мікробні асоціації( $p<0,05$ ).

Аналогічна картина спостерігалася у пацієнтів контрольної групи. Так, серед пацієнтів ІІА групи грамнегативну мікрофлору було виявлено в 25(59,5%) пацієнтів, грампозитивну - в 17(40,5%) випадках ( $p>0,05$ ). У 10 (23,8%) мікробіологічних дослідженнях виділена монокультура, в 32 (76,2%) - мікробні асоціації ( $p<0,05$ ).

Серед пацієнтів ІІВ групи грамнегативну мікрофлору було виявлено в 18(58%) пацієнтів, грампозитивну - в 13(42%) випадках ( $p>0,05$ ). У 5 (16,2%) мікробіологічних дослідженнях виділена монокультура, в 26 (83,8%) - мікробні асоціації( $p<0,05$ ).

У пацієнтів обох досліджуваних груп найбільш часто виявленими збудниками серед грамнегативної флори були представники *Pseudomonas*

*aeruginosa*, виділена в 17,9% дослідженого біологічного матеріалу. При цьому чутливість до препаратів, які мають активністю до *Pseudomonas aeruginosa* - цефтазидиму, цефепіму, меропенем і амікацину, становить, відповідно, 48,8%; 54,5%; 40,0% і 81,3%.

Питома вага інших грамнегативних мікроорганізмів склала *Acinetobacter baumannii* - 9,5%, *Enterobacter* spp. - 2,1%, *Klebsiella* - 9,5%, *Proteus* spp. - 6,3%, *Escherichia coli* - 4,2%.

Аналіз чутливості *Acinetobacter baumannii* до антибіотиків показав високу резистентність виділених штамів до ампіциліну та цефтазидиму (100%), амікацину (66,6%) і цефепіму (62,5%). Зберігається висока чутливість до меропенему (100%) і задовільна - до ципрофлоксацину (71,4%), цефоперазон / сульбактам (75%).

Вивчення чутливості *Klebsiella* до антибіотиків показало стійкість виділених штамів до цефотаксиму і цефтриаксону (100%), цефтазидиму (85,7%), амоксициліну клавуланату і ципрофлоксацину (71,4%); чутливість до меропенему (100%) і амікацину (78%).

Серед грампозитивної флори переважав *Staphylococcus* spp. - 26,3% проб, з яких в 21,1% випадках виділений *Staphylococcus aureus*, 3,2% - *Staphylococcus epidermidis* і в 2,1% пробах - *Staphylococcus saprophyticus*. При цьому 60% *Staphylococcus aureus* є MRSA з високою резистентністю до Ципрофлоксацину (66,6%), еритроміцину (52,5%) і лінкоміцину (44,4%).

Ентерококи виявлені в 23 (24,2%) дослідженнях і представлені *Enterococcus faecalis* 16,8% і *Enterococcus faecium* 7,4% проб.

Практично всі грампозитивні бактерії були високочутливі до ванкоміцину і лінезоліду. До карбопенемів чутливі не більше 50% збудників. Помірну чутливість збудники мали до офлоксацину, амоксиклаву і доксицикліну.



### **Цитологічне дослідження**

Після видалення ранового вмісту стерильною серветкою, що не містить антисептичних розчинів, стерильне предметне скло прикладалося до поверхні виразки, при цьому клітини поверхневого шару виразкового дефекту залишалися на склі. Потім препарат висушували на повітрі і фарбували за Романовським-Гімзою. При аналізі мазків-відбитків визначали основні клітинні елементи, їх відсотковий вміст, наявність дегенеративних елементів і кількість вільно лежать мікробних тіл. Цим методом визначали вираженість запальної реакції в перебігу ранового процесу. Дослідження проведено шляхом вивчення мазків-відбитків, взяття яких проводилося до початку лікування, на 4, 8, 12 добу. Дослідження проводили за методом М. П. Покровської і М.С. Макарова в модифікації Д.М. Штейнберга (1948) [59, 68]. Отримані препарати вивчали в мікроскопі при збільшенні об'єктива в 40 разів, одночасно проводили фотозйомку за допомогою мікроскоп-камери.

### **Вивчення процесів регенерації**

Всім досліджуваним хворим виконували поверхневу біопсію для вивчення регенеративного процесу в ХР за М. Ф. Камаєвим, який полягає у взятті матеріалу шляхом легкого зіскрібка поверхневого шару спеціальним шпателем. Отриманий матеріал переносять на скло, рівномірно розподіляючи тонким шаром, фіксують і забарвлюють за способом Романовського-Гімзе. За допомогою цього методу вдається отримати клітинні елементи не тільки ексудату і поверхневого (зернисто-фібринозного) шару рани, але і шару новоутворених клітин. Він дозволяє отримати більше даних про перебіг регенеративного процесу в рані. Морфологічний склад ранового ексудату представлений поліморфними нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами, плазматичними і гігантськими багатоядерними клітинами, еозинофілами.

## Методи статистичної обробки

Результати дослідження по групах фіксувалися у звітних електронних таблицях з послідовним багаторівневим статистичним аналізом даних, який проводився у відповідності з вимогами до аналізу медичних даних. Усі дані, отримані в ході обстеження і лікування пацієнтів заносилися для створення матриці даних у програму Microsoft Office Excel 2007. Статистична обробка результатів проводилася з використанням лінійного регресійного, кореляційного аналізів. Кількісні показники, які були отримані під час проведених досліджень, обчислювалися методами варіаційної статистики з визначенням середньої величини ( $M$ ), середньої похибки ( $m$ ), критерію Ст'юдента ( $t$ ) та показника вірогідності ( $p$ ), при порівнянні невеликих груп ( $n < 35$ ) використовували непараметричний аналог критерію Ст'юдента –  $U$ -критерій Манна-Уїтні [60, 101]. Обробка отриманих даних виконувалася із застосуванням пакету програм Statistica for Windows v.8® та Microsoft Office Excel 2007® на базі MS Windows 7®. Достовірність різниці величин вважалася при  $p < 0,05$  за критерієм Ст'юдента. Висновки базувалися лише на статистично достовірній різниці даних. Текстовий набір та обробка графіки проводилася з використанням програми Microsoft Office Word 2007®.

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ЦИТОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ РАНАМИ

Контроль ранового процесу здійснювався шляхом дослідження мазків-відбитків до початку лікування та на 4, 8, 12 добу від початку лікування у пацієнтів обох досліджуваних груп (в основній групі за добу до введення PRP). При цьому контролювали такі елементи мазка: мікрофлора, кількість нейтрофілів, характеристика фагоцитозу, а також інші клітинні елементи крові і сполучної тканини (еозинофіли, плазмоцити, лімфоцити, моноцити, гігантські багатоядерні клітини, макрофаги, фібробласти, полібласти, ендотелій, епітелій) з виділенням 6 типів цитогам.

Аналіз термінів появи окремих елементів цитогам а також динамічні кількісні характеристики клітин характеризують перебіг процесу загоєння.

### 3.1 Дослідження динаміки мікрофлори ран у пацієнтів основної групи та групи порівняння

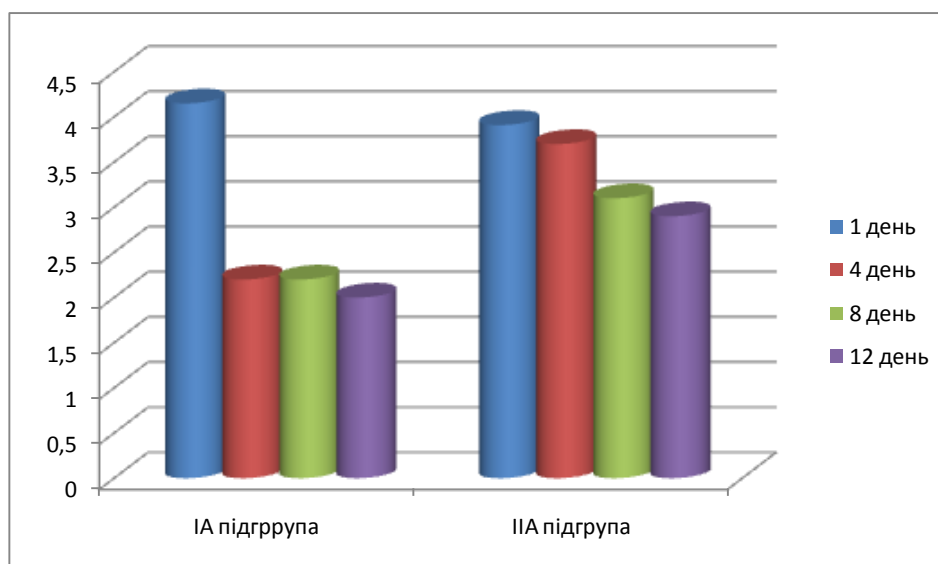
Визначалася відносна величина мікробної контамінації ХР (по відношенню до 100 лейкоцитів) у пацієнтів ІА та ІІА підгруп.

Початкове число мікробних тіл на 100 лейкоцитів в ІА та ІІА підгрупах було пропорційним:  $4,15 \times 10^3 \pm 2,12 \times 10^2$  і  $3,91 \times 10^3 \pm 2,25 \times 10^2$  ( $p > 0,05$ ).

На 4 добу спостереження мікробне число в ІА підгрупі склало  $2,2 \times 10^3 \pm 1,62 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІІА підгрупі –  $3,7 \times 10^3 \pm 6,6 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів ( $p < 0,05$ ), тобто в 1,5 рази більше.

На 8-у добу мікробне число в ІА підгрупі склало  $3,1 \times 10^3 \pm 2,1 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІА підгрупі – в 1,4 рази менше –  $2,2 \times 10^3 \pm 6,8 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ).

На 12-у добу спостереження мікробне число в ІА підгрупі склало  $2,9 \times 10^3 \pm 4,6 \times 10^2$ , в ІА підгрупі –  $2,0 \times 10^3 \pm 3,9 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ), про що наглядно інформує діаграма 3.1.



**Рис. 3.1** Співвідношення мікробної контамінації хронічних ран (по відношенню до 100 лейкоцитів) у пацієнтів ІА та ІІА підгруп.

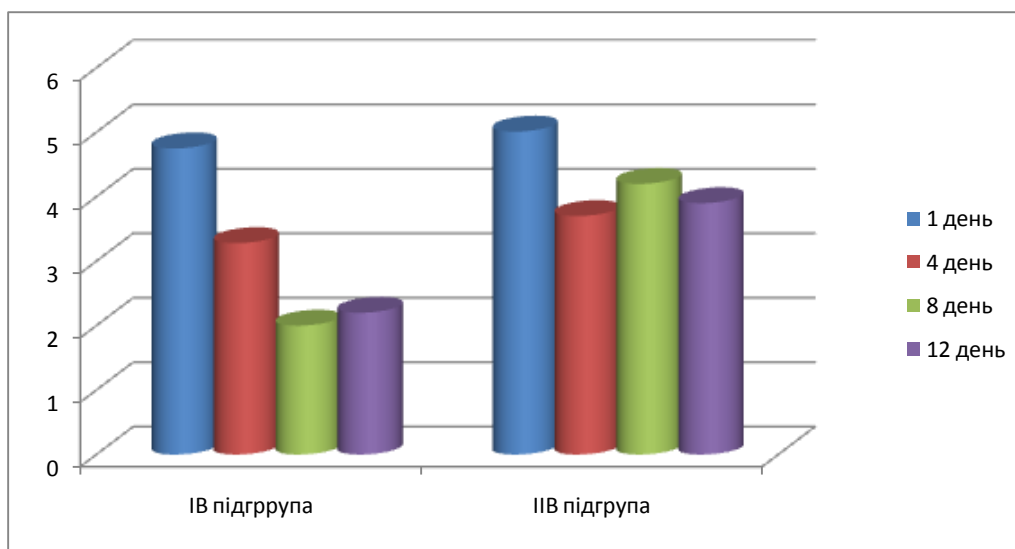
При інших контрольних термінах ранового процесу хоча і була тенденція до зниження мікробного числа в ІА підгрупі хворих, проте, статистично достовірного підтвердження цьому не виявлено.

При визначенні відносної величини мікробної контамінації ХР (по відношенню до 100 лейкоцитів) у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп, початкове число мікробних тіл на 100 лейкоцитів в ІВ та ІІВ підгрупах було пропорційним:  $4,75 \times 10^3 \pm 2,9 \times 10^2$  і  $5,01 \times 10^3 \pm 2,71 \times 10^2$  ( $p > 0,05$ ).

На 4-у добу спостереження мікробне число в ІВ підгрупі склало  $3,28 \times 10^3 \pm 1,62 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІІВ підгрупі –  $3,7 \times 10^3 \pm 6,6 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів ( $p > 0,05$ ), тобто різниця не достовірна.

На 8-у добу мікробне число в ІІВ підгрупі склало  $4,2 \times 10^3 \pm 5,3 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІВ підгрупі – у 2 рази менше –  $2,0 \times 10^3 \pm 2,1 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ).

На 12-у добу спостереження мікробне число в ІІВ підгрупі склало  $3,9 \times 10^3 \pm 1,6 \times 10^2$ , в ІВ підгрупі –  $2,2 \times 10^3 \pm 4,4 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ), про що наочно інформує діаграма 3.2.



**Рис. 3.2** Співвідношення мікробної контамінації хронічних ран (по відношенню до 100 лейкоцитів) у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп.

При інших контрольних термінах ранового процесу хоча і була тенденція до зниження мікробного числа в ІВ підгрупі хворих, проте, статистично достовірного підтвердження цьому не виявлено.

Отже, вивчивши відносні величини мікробної контамінації ХР (по відношенню до 100 лейкоцитів) у пацієнтів І та ІІ групи виявили достовірно нижчі величини мікробної контамінації на 8 та 12 добу дослідження ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної групи, що дає підстави стверджувати про позитивний вплив PRP-терапії на перебіг ранового процесу у даної категорії пацієнтів. Але кореляції між величинами мікробної контамінації хронічних ран у пацієнтів ІА та ІВ підгруп встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

### 3.2 Дослідження динаміки деструкції лейкоцитів в мазках-відбитках та фагоцитозу у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Відсоток деструкції лейкоцитів в мазках-відбитках, зменшувався в часі як в основній, так і в групі порівняння.

На 1, 4, 8, 10, 12, 14, 16 добу від початку лікування отримано достовірні дані, що свідчать про зменшення відсотка деструкції лейкоцитів у пацієнтів основної групи – таблиця 3.1. Беручи до уваги той факт, що фагоцитарний індекс і фагоцитарна активність істотно не змінювалися, це можна пояснити бактерицидною дією PRP.

Таблиця 3.1

#### Відсоток деструкції лейкоцитів у пацієнтів основної та контрольної групи

Доба дослідження	Основна група (%)	Група порівняння (%)	p
1	97,12	96,45	p>0,05
4	91,14	95,27	p>0,05
6	26,25	33,81	p>0,05
8	7,68	10,33	<0,005
10	1,5	5,32	<0,005
12	1,78	3,12	<0,005
14	1,28	2,74	<0,005
16	0,98	2,76	<0,005

#### Фагоцитоз

Фагоцитоз безпосередньо пов'язаний з присутністю в рані нейтрофільних лейкоцитів. У мазках-відбитках виділяють кілька його типів:

Завершений – більшість мікробних тіл розташовуються внутрішньоклітинно в різних фазах перетравлення (характерний для неускладненого процесу).

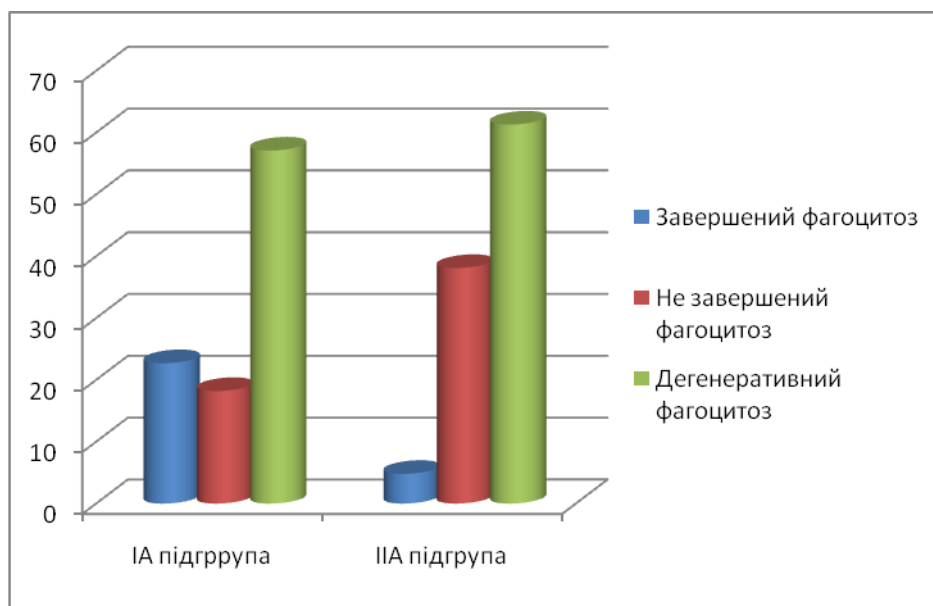
Незавершений – велика кількість мікробів як поза, так і внутрішньоклітинно, але лише в початковій стадії перетравлювання (характерно для перших днів загоєння рани).

Дегенеративний (хибний) – велика кількість мікробних тіл, мікроби розташовується поза клітинно, і багато загиблих нейтрофілів.

Достовірно зниження кількості незавершеного і дегенеративного видів фагоцитозу по відношенню до завершеного в ІА підгрупі в порівнянні з підгрупою ІІА отримані на 8 – 12 добу (в більш ранні терміни, тобто на 1, 4, 6 добу дана різниця не корелювала). Так, на 8 добу завершений фагоцитоз в підгрупі ІА спостерігався у 10 випадках (22,7%) проти 2 (4,8%) – ( $p < 0,05$ ).

В ІА підгрупі, в свою чергу, незавершений фагоцитоз зустрічався рідше – 8 (18,2%) проти 16 (38,1%) в підгрупі ІІА – ( $p < 0,05$ ).

Частота дегенеративного фагоцитозу також була менше, 24 (57,1%) проти 27 (61,3%), але ця різниця була не достовірною ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 3.3** Співвідношення величини завершеного, не завершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІА та ІІА підгруп на 8 добу лікування.

Співвідношення завершеного, не завершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІА та ІІА підгруп на восьму добу лікування демонструє діаграма 3.4.

На 12 добу від початку лікування відзначено достовірне збільшення частоти завершеного фагоцитозу в підгрупі ІА по відношенню до підгрупи ІІА 42 (95,5%) і 19 (45,2%) – ( $p < 0,05$ ).

В свою чергу незавершений фагоцитоз на 12 добу в підгрупі ІА основної групи спостерігався рідше 3 (6,8%) випадки проти 15 (35,7%) – ( $p < 0,05$ ).

Дегенеративна фагоцитарна активність в підгрупі ІА на 12-ту добу не спостерігалася, а частота її в підгрупі ІІА мала місце в 8 (19%) випадків ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.4** Відносні величини завершеного, не завершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІА та ІІА підгруп на 12 добу лікування.

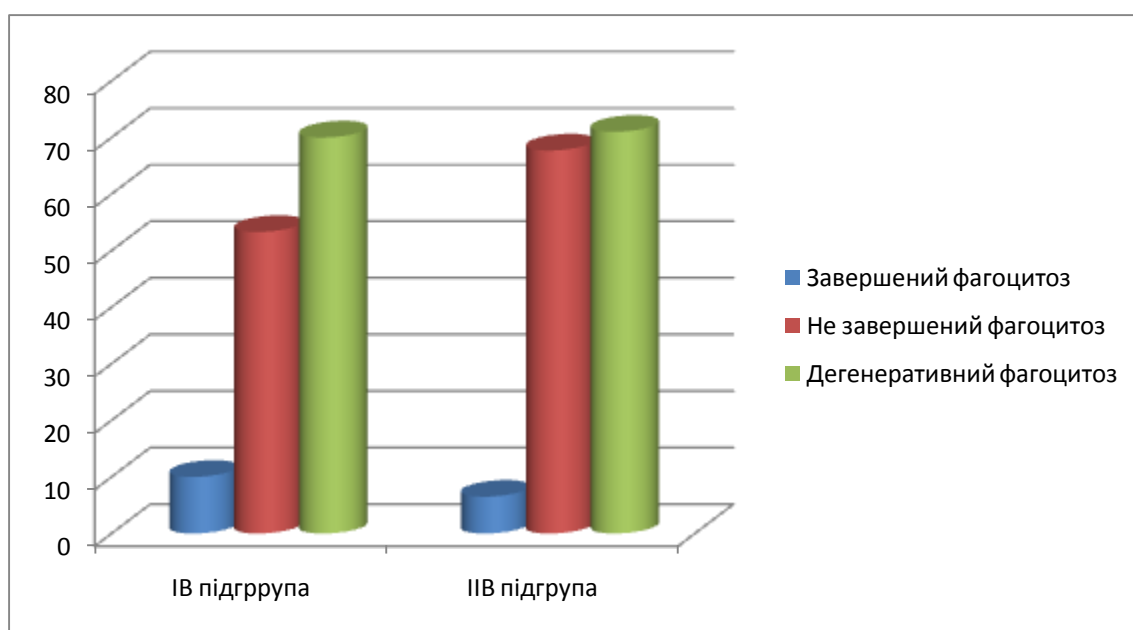


Співвідношення завершеного, незавершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІА та ІІА підгруп на 12 добу лікування демонструє діаграма 3.5.

Дещо іншу картину спостерігали у пацієнтів з ХР, що виникли внаслідок ХВН, тобто в підгрупах ІВ та ІІВ. Так, на 8 добу завершений фагоцитоз в основній підгрупі ІВ спостерігався у 3 випадках (10%) проти 2 випадків (6,5%) в ІІВ підгрупі, ( $p>0,05$ ).

В свою чергу, незавершений фагоцитоз зустрічався достовірно рідше в підгрупі ІВ 11(53,3%) випадків проти 21 (67,7 %), ( $p<0,05$ ).

Частота дегенеративного фагоцитозу також була недостовірно менше, 16 випадків (70%) проти 22 (71%), ( $p>0,05$ ).



**Рис. 3.5** Співвідношення завершеного, не завершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп на 8 добу лікування

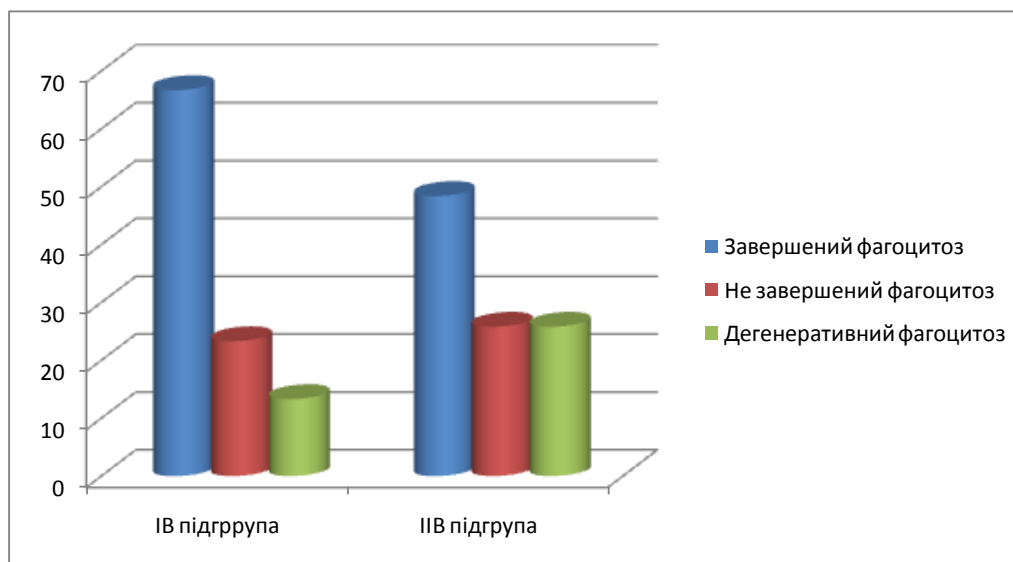
Співвідношення завершеного, незавершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп на восьму добу застосування PRP-терапії демонструє діаграма 3.6.

На 12 добу відзначено достовірне збільшення частоти завершеного фагоцитозу в підгрупі ІВ по відношенню до підгрупи ІІВ – 20 (66,7%) і 15 (48,4%) відповідно ( $p>0,05$ ).

В свою чергу незавершений фагоцитоз в підгрупі ІВ спостерігався дещо рідше, 7 (23,3 %) випадків проти 8 (25,8%), ( $p<0,05$ ).

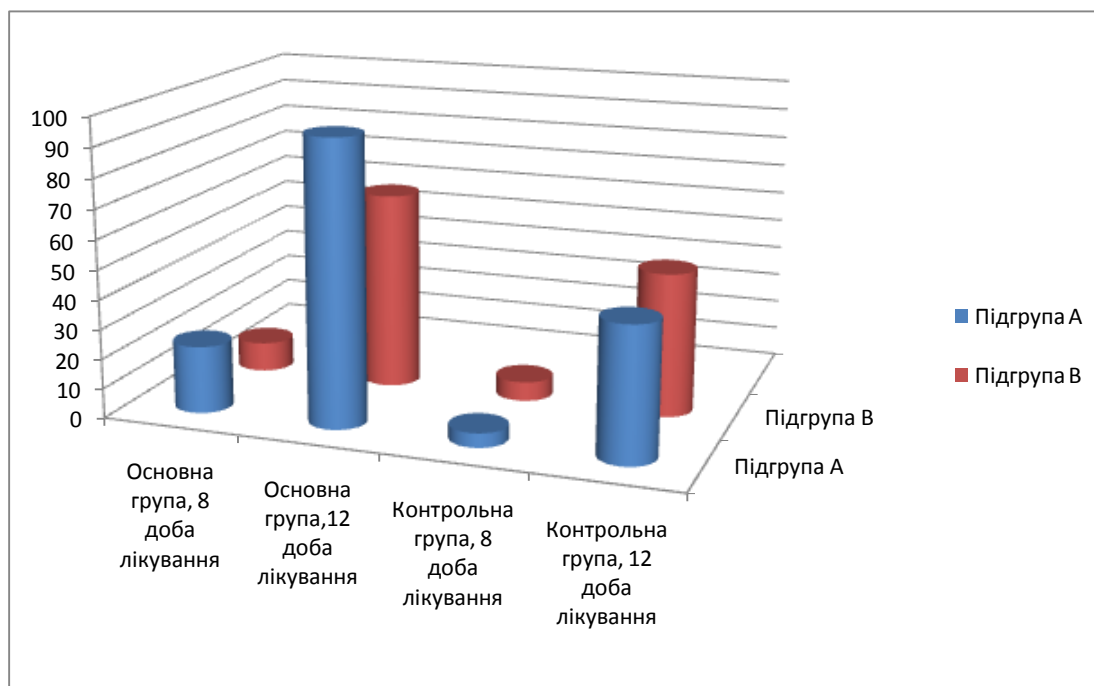
Дегенеративна фагоцитарна активність в підгрупі ІВ на 12-ту добу відмічено в 4 (13,3%) спостереженнях, а частота її в підгрупі ІІВ мала місце в 8 (25,8%) випадків ( $p>0,05$ ).

Співвідношення завершеного, незавершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп на дванадцяту добу лікування наочно демонструє діаграма 3.7.

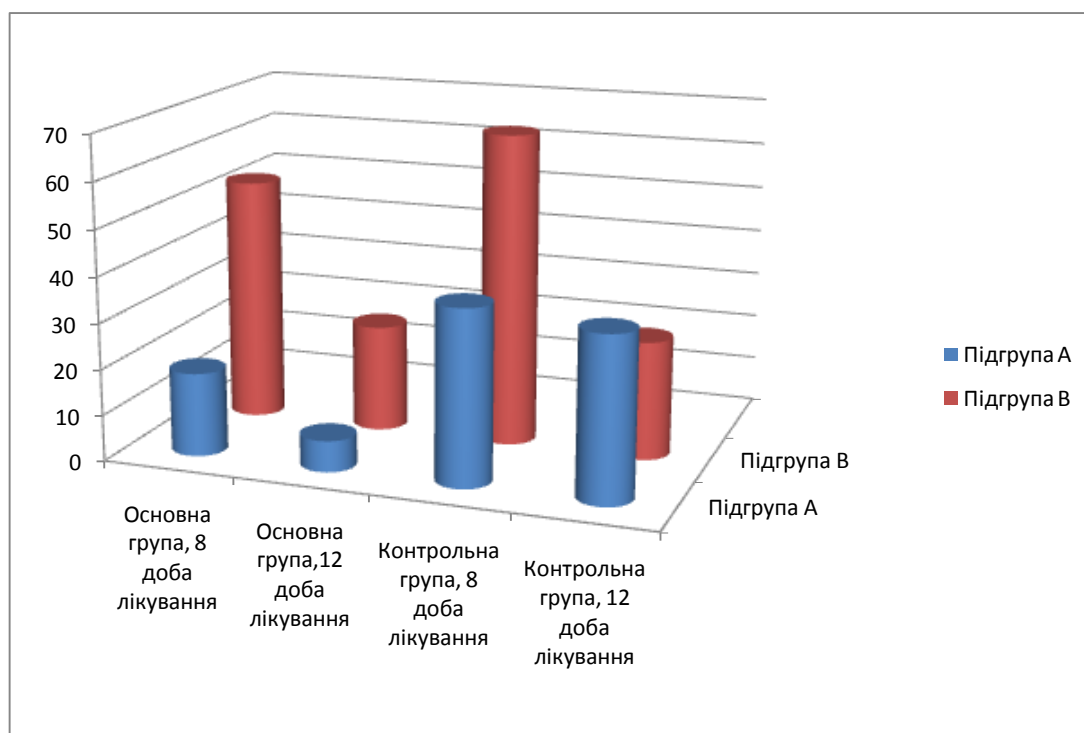


**Рис. 3.6** Співвідношення завершеного, не завершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп на 12 добу лікування.

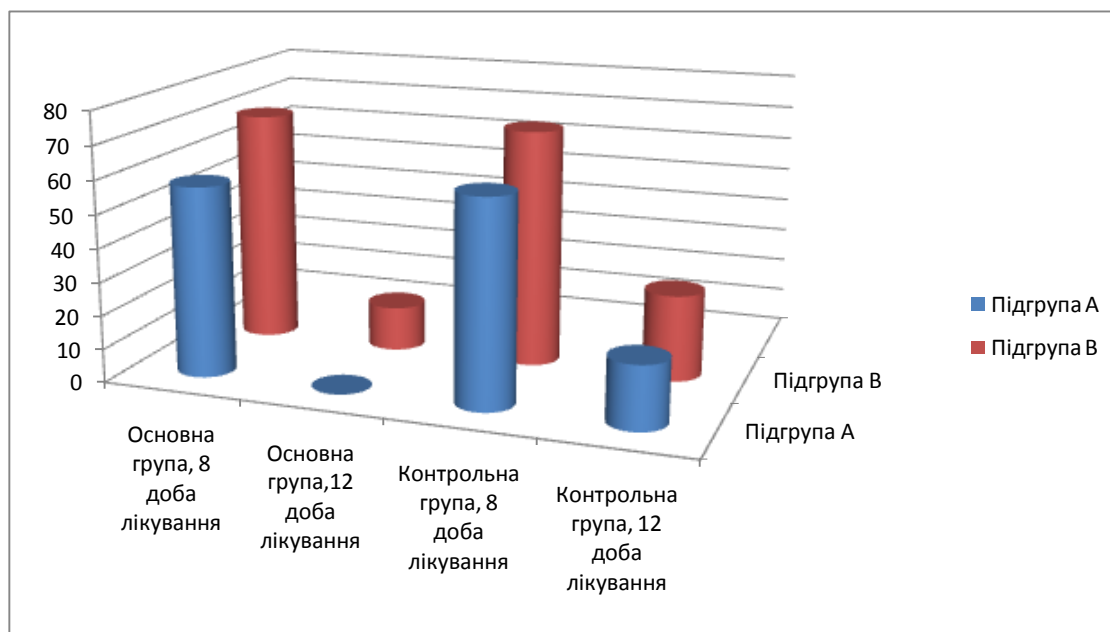
Підводячи підсумок аналізу отриманих результатів, виявлено неоднорідність ефекту PRP на процеси регенерації ХР у пацієнтів основної групи у підгрупах ІА та ІВ на підставі вивчення фагоцитозу нейтрофільних лейкоцитів у мазках-відбитках. Так, найкраща динаміка регенерації ХР отримана у пацієнтів підгрупи ІА про що свідчить стан завершеного фагоцитозу. Найменш помітні результати за цим критерієм отримано у підгрупах ІВ (пацієнти з ХР при ХВН). Так, завершений фагоцитоз нейтрофільних лейкоцитів у мазках-відбитках на дванадцяту добу лікування у хворих підгруп ІА та ІВ становив 95,5% та 66,7%, відповідно. При цьому явища дегенеративного фагоцитозу на 12 добу спостерігалися лише у пацієнтів підгрупи ІВ – 13,3%. Про порівняльну характеристику відносних величин завершеного, незавершеного та дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів І та ІІ груп підгруп А та В на 8 та 12 добу лікування наглядно інформують нижче представлені діаграми 3.7 – 3.9.



**Рис. 3.7** Відносні величини завершеного фагоцитозу у пацієнтів I та II груп підгруп А та В на 8 та 12 добу лікування.



**Рис. 3.8** Відносні величини незавершеного фагоцитозу у пацієнтів I та II груп підгруп A та B на 8 та 12 добу лікування.



**Рис. 3.9** Відносні величини дегенеративного фагоцитозу у пацієнтів I та II груп, підгруп A та B на 8 та 12 добу лікування.

### 3.3 Дослідження типу цитологічної картини ранового процесу у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Аналіз усіх елементів цитограми є дуже складним через їхню численність, адже крім нейтрофілів при цитологічному дослідженні ранових відбитків в мазку визначається наявність еозинофілів, плазмоцитів, лімфоцитів, гігантських багатоядерних клітин, макрофагів, клітин сполучної тканини (профібробластів, фібробластів), епітеліальних та ендотеліальних клітин.

Більш прийнятно визначення типу цитологічної картини за співвідношенням кількості клітинних елементів.

У літературі різними авторами виділяють від 5 до 6 типів цитологічної картини мазків-відбитків. У даній роботі цитологічна картина визначалася з виділенням 6 типів цитологічної картини мазків-відбитків за Д.М. Штейнбергом.(1948)

- I тип - некротичний,
- II тип - дегенеративно-запальний,
- III тип - запальний,
- IV тип - запально-регенераторний,
- V тип - регенераторно-запальний,
- VI тип - регенераторний

I - III типи цитогам характерні для запальної (першої) фази ранового процесу), IV - VI - характерні для другої фази ранового процесу.

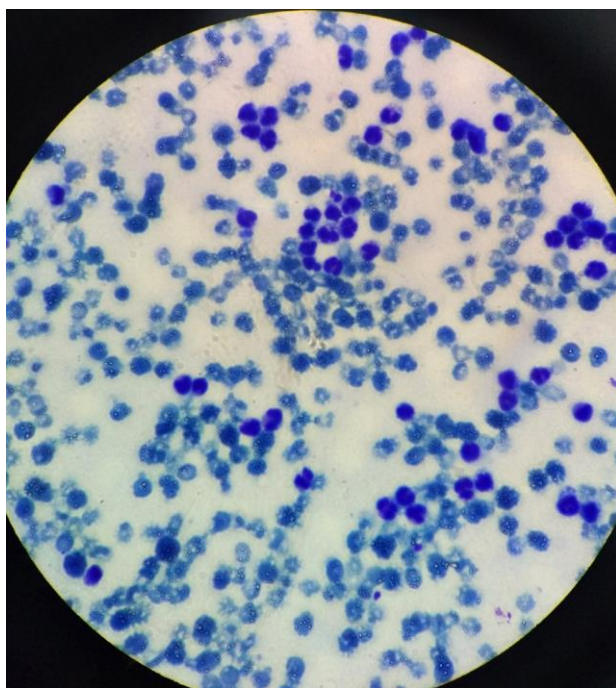
Результати цитологічного дослідження мазків-відбитків в динаміці представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за типом цитологічної картини  
на 4 та 12 добу**

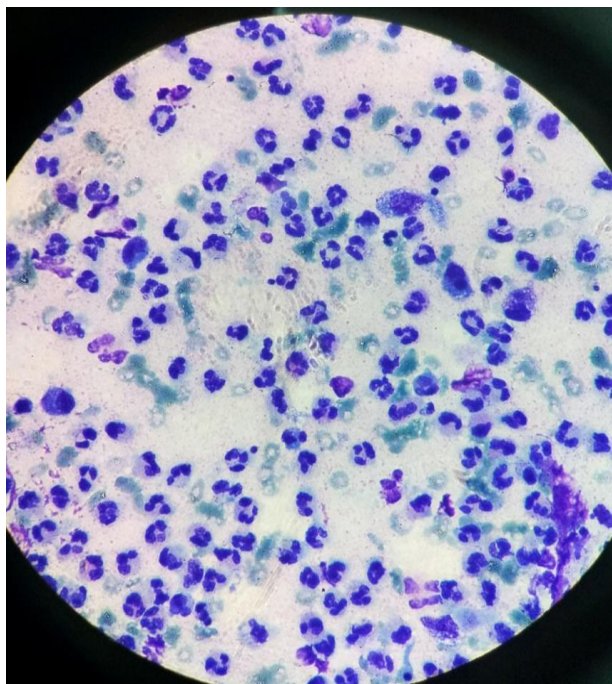
Тип цитогам	I група (n=74)				II група (n=73)			
	підгрупи				підгрупи			
	IA(n=44)		IB(n=30)		IIA(n=42)		IIB(n=31)	
	4 доба	12 доба	4 доба	12 доба	4 доба	12 доба	4 доба	12 доба
I	13 (29,5%)	-	10 (33,3%)	1 (3,3%)	14 (33,3%)	1 (2,4%)	13 (41,9%)	2 (6,4%)
II	25 (56,8%)	-	18(60%)	1 (3,3%)	20 (47,6%)	4(9,5%)	12 (38,7%)	4(12,8%)
III	5 (11,4%)	1 (2,3%)	2 (6,7%)	2(6,7%)	8 (19%)	18 (42,8%)	6 (19,3%)	14 (45,2%)
IV	1 (2,3%)	13 (29,5%)	-	20 (66,7%)	-	12 (28,6%)	-	5 (16,1%)
V	-	26 (59%)	-	5 (16,7%)	-	6 (14,3%)	-	6 (19,3%)
VI	-	4 (9%)	-	1 (3,3%)	-	1 (2,4%)	-	-

Аналізуючи отримані дані, стає очевидним, що на 1 добу дослідження, І тип цитограми превалював у пацієнтів групи порівняння, але достовірної різниці між отриманими в підгрупах результатами не виявлено



**Рис. 3.10** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40  
Забарвлення по Романовському-Гімзе. 1 день. Пацієнт М. 59 років, мксх№  
2726

*(Некротично-дегенеративний тип цитограми. В полі зору видно нейтрофільні лейкоцити з порушеннями контурів ядер, набряклою цитоплазмою - нейтрофіли в стані дегенерації, зруйновані нейтрофіли).*



**Рис. 3.11** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40. Забарвлення по Романовському-Гімзе. 1 день. Дегенеративно-запальний тип цитограми. Пациент С. 51 рік, мксх№ 5912

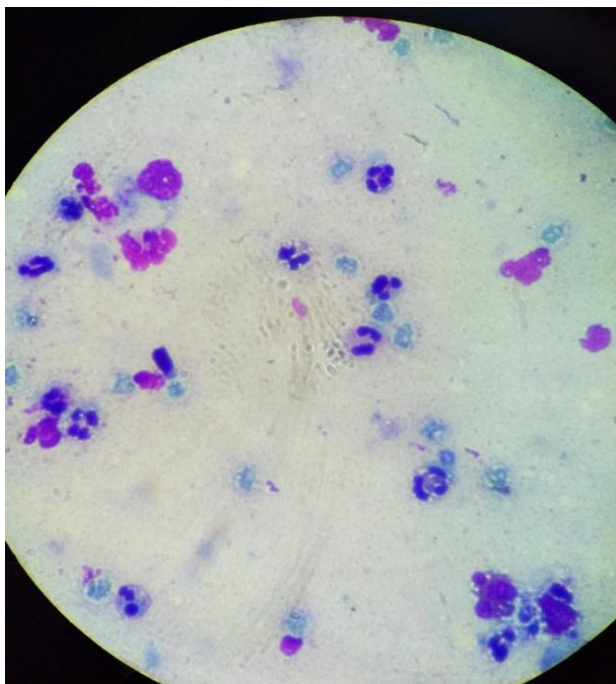
*(Переважання нейтрофільних лейкоцитів у стані незвершеного і завершеного фагоцитозу).*

На 4 добу дослідження, I тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA спостерігали в 29,5% , в ПА – 33,3%, в підгрупі IB та IIB – в 33,3% та 41,9% спостережень відповідно.

На 4 добу дослідження, II тип цитограми превалював у пацієнтів основної групи. На 4 добу дослідження, II тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA спостерігали в 56,8% , в ПА – 47,6%, в підгрупі IB та IIB – 60% та 38,7% спостережень відповідно, при чому ця різниця була достовірною ( $p < 0,05$ ).

На 4 добу дослідження у хворих основної групи некротичний тип цитограми спостерігали у підгрупі IA в 29,5%, II тип у 56,8%.



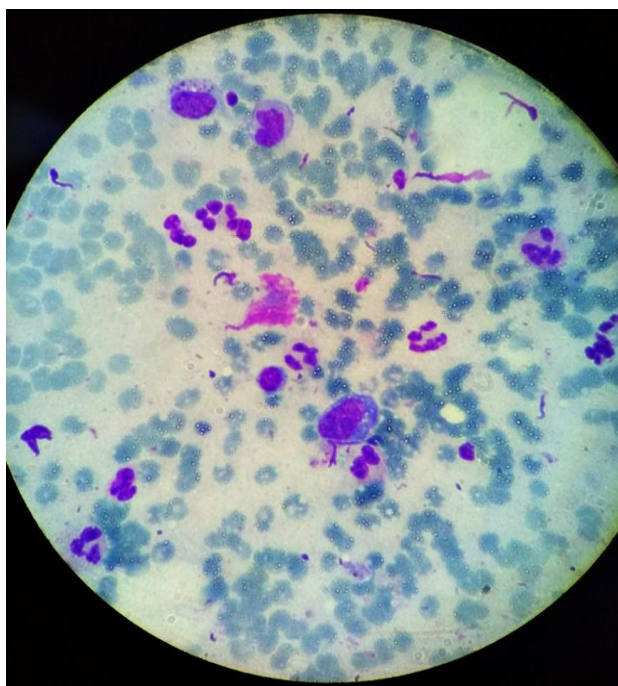


**Рис. 3.12** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40. Забарвлення по Романовському-Гімзе. 4 День. Запальний тип цитограми. Пацієнт Д.55 років, мксх№ 6113

*(Переважання нейтрофільних лейкоцитів у стані незвершеного і завершеного фагоцитозу).*

На 4 добу дослідження, III тип цитограми превалював у пацієнтів групи порівняння, при цьому виявлено достовірну різницю між отриманими в підгрупах результатами. Так, на 4 добу дослідження, III тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA спостерігали в 11,4% , у ПА – в 19% пацієнтів, в підгрупі IB та IIB – в 6,7 % та 19,3 % спостережень відповідно ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показав, що на 4 добу дослідження, IV тип цитограми превалював у пацієнтів основної групи. На 4 добу дослідження, IV тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA спостерігали в 2,3%, в ПА – не спостерігався, в підгрупі IB та IIB – IV тип цитограми не був виявлений взагалі ( $p < 0,05$ ). V та VI тип цитограми на 4 добу дослідження у пацієнтів основної групи та групи порівняння не спостерігали.



**Рис. 3.13** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40. Забарвлення по Романовському-Гімзе. 4 День. Дегенеративно - запальний тип цитограми. Пацієнт В. 49 років, мксх № 4530

*(Різноманітний клітинний склад, велика кількість еритроцитів, фібробластів. Лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли в стані завершеного (переважно) і незавершеного фагоцитозу).*

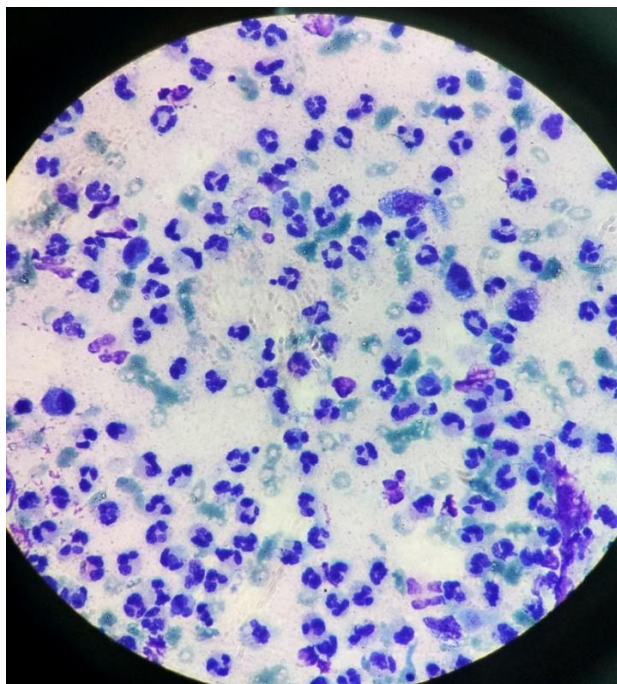
З вищевказаного слідує, що на 4 добу лікування відзначається підвищена кількість ХР, що мають некротичний тип цитограми з повною клітинною ареактивністю і великою кількістю детриту, низькими показниками фагоцитозу, високим відсотком деструкції лейкоцитів.

IV тип цитограми, а отже і відносна «готовність» до подальшого пластичного закриття ранового дефекту, виявлено всього у 3 (3,03%) пацієнтів основної групи, і у 1 (0,99%) пацієнта групи порівняння, і ця різниця – достовірна, що підтверджує припущення про позитивний вплив PRP-терапії на перебіг ранового процесу.

Інша картина спостерігалася на 12 добу спостережень. Аналізуючи отримані дані, стає очевидним, що на 12 добу дослідження, I тип цитограми превалював у пацієнтів групи порівняння, при цьому ця різниця була

достовірною. На 12 добу дослідження, I тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA не спостерігали, в ПА – 2,4% ( $p < 0,05$ ), в підгрупі IB та ІВ – в 3,3 % та 6,4% спостережень відповідно

На 8-12 добу дослідження, II тип цитограми превалював у пацієнтів групи порівняння. На 12 добу дослідження, II тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA не спостерігали, в ПА – 9,5%, в підгрупі IB та ІВ – 3,3 % та 12,8 % спостережень відповідно, при чому ця різниця була достовірною ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.14** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40. Забарвлення по Романовському-Гімзе. 8 День. Регенеративно - запальний тип цитограми. Пацієнт К. 63 роки, мксх№ 1735

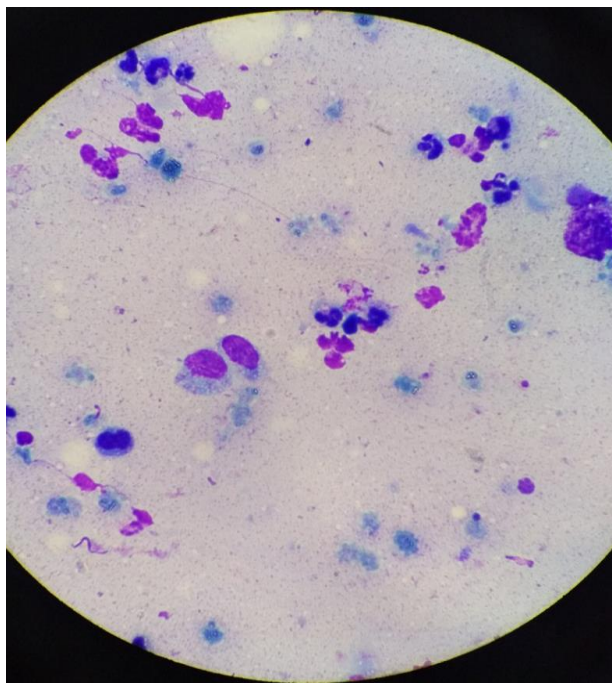
*(Велика кількість еритроцитів в полі зору, помірна кількість нейтрофільних лейкоцитів в стані завершеного і незавершеного фагоцитозу).*

На 12 добу дослідження, III тип цитограми превалював у пацієнтів групи порівняння, при цьому виявлено достовірну різницю між отриманими в підгрупах результатами. Так, на 12 добу дослідження, III тип цитограми у пацієнтів підгрупи IA спостерігали в 2,3% випадках, в ПА – у 42,8%

пацієнтів, в підгрупі ІВ та ІІВ – в 6,7 % та 45,2 % спостережень відповідно ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показав, що на 12 добу дослідження, ІV тип цитограми превалював у пацієнтів основної групи. На 12 добу дослідження, ІV тип цитограми у пацієнтів підгрупи ІА спостерігали в 29,5%, ІІА – 28,6%, в підгрупі ІВ та ІІВ – ІV тип цитограми був виявлений у 66,7% та 16,1% відповідно.

V тип цитограми у пацієнтів підгрупи ІА спостерігали в 59% , в ІІА – 14,3 ( $p < 0,05$ ), в підгрупі ІВ та ІІВ – ІV тип цитограми був виявлений в 16,7% та 19,3% відповідно ( $p > 0,05$ ).

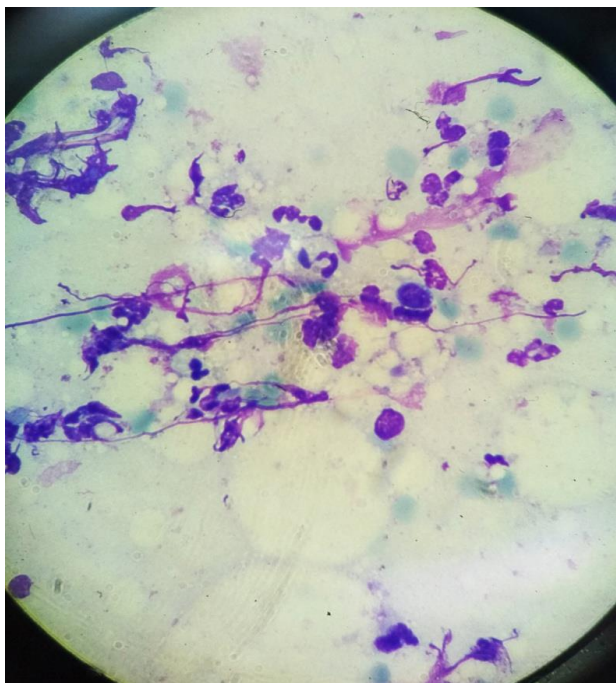


**Рис. 3.15** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40. Забарвлення по Романовському-Гімзе. 12 день. Регенеративно - запальний тип цитограми. Пацієнт Г. 47 років, мксх № 5538

*(Різноманітний клітинний склад, велика кількість еритроцитів, фібробластів. Лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли в стані завершеного і незавершеного фагоцитозу).*



VI тип цитограми у пацієнтів підгрупи ІА спостерігали в 9% , в ІІА – 2,4% ( $p < 0,05$ ). VI тип цитограми був виявлений в підгрупі ІВ у 3,3% випадків, у ІІВ підгрупі VI тип цитограми не зустрічався.



**Рис. 3.16** Мазки відбитки за методом Покровської - Макарова. х 40. Забарвлення за Романовським-Гімзе. 12 день. Регенераторний тип цитограми. Пацієнт З. 58 років., мксх № 6239

*(В полі зору видно елементи грануляційної тканини. Виражена макрофагально - фібробластна реакція).*

З вищевказаного слідує, що до 12-ї доби лікування відзначається значне зниження кількості ХР, що мають некротичний тип цитограми з повною клітинною ареактивністю і великою кількістю детриту, низькими показниками фагоцитозу, високим відсотком деструкції лейкоцитів.

На 8 – 12-ту добу ранового процесу є статистично значуще зміщення цитологічної картини у підгрупах, що отримували PRP-терапію, в сторону менш деструктивних її типів.

Переважання IV, V, VI типів цитограми свідчить про відносну «готовність» до подальшого пластичного закриття ранового дефекту, виявлено у пацієнтів IA підгрупи в 43 (97,7%), ПА – 19 (45,2%) випадків ( $p<0,05$ ), IB та ПБ – 26 (86,7%) та 11 (35,5%) випадків ( $p<0,05$ ), що підтверджує позитивний терапевтичний вплив PRP-терапії на перебіг ранового процесу у пацієнтів з ХР. Оптимізація процесу загоєння ран дозволяє рекомендувати застосування PRP-терапії в якості додаткового багатокомпонентного засобу впливу на рановий процес.

Але слід зазначити, що гірші результати спостерігалися у пацієнті підгруп В, що пов'язане, з особливостями етіопатогенезу ХР при ХВН.

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ОСНОВНОЇ ГРУПИ ТА ГРУПИ ПОРІВНЯННЯ

#### 4.1 Лікування ХР у пацієнтів групи порівняння

Серед пацієнтів групи порівняння картина локальних та системних клінічних проявів ХР була досить схожою. Загальний стан пацієнтів у більшості випадків розцінювався, як задовільний, і лише у 9 (12,3%) хворих він був середнього ступеню тяжкості, що обумовлювалося літнім віком пацієнтів та наявною супутньою патологією в стадії субкомпенсації.

Середній вік пацієнтів у групі порівняння склав  $51,2 \pm 0,4$  років. За структурою етіології пацієнти групи порівняння були розподілені на 2 підгрупи: ПА – 42 (57,5%) хворих з трофічними виразками при ХАН; ПВ – 31 (42,5%) пацієнт з трофічними виразками обумовленими ХВН.

Тривалість анамнезу наявності ХР у пацієнтів даної групи була від 6-ти тижнів до 10-ти місяців. Структура підгруп пацієнтів залежно від площі ранового дефекту представлена в табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

#### Структура групи порівняння в залежності від площі ранового дефекту

Площа ранового дефекту	Група порівняння, n=73			
	Підгрупа ПА n=42		Підгрупа ПВ n=31	
	Абс.	%	Абс.	%
Малі (<10 см <sup>2</sup> )	9	21,4	6	19,4
Середні (11-26см <sup>2</sup> )	20	47,6	20	64,5
Великі (27-50см <sup>2</sup> )	11	26,2	4	12,9
Обширні (> 50см <sup>2</sup> )	2	4,8	1	3,2

Як бачимо з даної таблиці у пацієнтів групи порівняння превалювали ранові дефекти середніх розмірів ( $11 - 26 \text{ см}^2$ ), також досить вагому частку в даній групі складають дефекти площею понад  $26 \text{ см}^2$ , що відповідає визначенню великих та обширних дефектів.

Перед початком лікування в обох підгрупах пацієнтів групи порівняння первинно середні значення площі ранового дефекту були співставимі (див. табл. 4.2). Так у підгрупі ПА цей показник склав  $38,3 \pm 5,1 \text{ см}^2$ , у підгрупі ПВ площа трофічної виразки склала в середньому  $30,9 \pm 4,7 \text{ см}^2$ .

*Таблиця 4.2*

**Площа ранового дефекту у пацієнтів групи порівняння до початку лікування**

Площа ранового дефекту	Група порівняння, n=73	
	Підгрупа ПА n=42	Підгрупа ПВ n=31
Малі ( $<10 \text{ см}^2$ )	$6,5 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,8$
Середні ( $11-26 \text{ см}^2$ )	$19,8 \pm 1,6$	$22,2 \pm 2,9$
Великі ( $27-50 \text{ см}^2$ )	$38,3 \pm 2,9$	$41,2 \pm 3,7$
Обширні ( $> 50 \text{ см}^2$ )	$76,2 \pm 10,3$	$74,5$

Глибина ранового дефекту, як правило, обмежувалася підшкірно-жировою клітковиною у 68 (93,2%) пацієнтів і лише у 5 (6,8%) випадках патологічний процес поширювався глибше з ураженням фасції та м'язів.

Візуально здебільшого рани характеризувалися нерівністю, підритістю, нерухомістю та ущільненням країв рани. Шкіра навколо рани характеризувалася наявністю дистрофічних змін. ХР на фоні венозної недостатності мали також характерну пігментацію та ущільнення тканин паравульнарної ділянки, з набряком різного ступеню виразності. При ХР на фоні ХАН краї та дно рани мали блідо-рожевий колір з виразною десквамацією епітелію; при цьому в цілому кінцівка мала блідість шкіри та відсутність оволосіння на ній. У жодного пацієнта групи порівняння на



момент госпіталізації крайової епітелізації рани не спостерігалось. Грануляції були виявлені у 13 (17,8%) пацієнтів та мали вигляд в'ялих дрібнозернистих острівців, в більшості випадків вкритих фібриновими нашаруваннями та гнійним ексудатом.

Наявність виділень з рани у пацієнтів групи порівняння було зафіксовано в усіх випадках. При цьому у 67,3% випадків виділення мали серозно-гнійний характер, у 23,8% – гнійний характер і лише у 8,9% випадків ранові виділення мали серозний характер. Кількість виділень з рани у 79,2% хворих була поміною, незначний об'єм ранових виділень зафіксовано у 20,8% випадків (коли пов'язка незначно промокала виділеннями в окремих місцях).

Больовий синдром характеризувався в більшості пацієнтів даної групи, як слабкий та помірний, і оцінювався від 1 до 4 балів за числовою візуальною ранговою шкалою Bonica J.J. Інтенсивність його залежала від глибини та площі ранового дефекту, локалізації, віку пацієнта, його емоційного стану.

Лабораторні показники загального аналізу крові здебільшого знаходилися в межах фізіологічної норми і лише рівень лейкоцитів був дещо вищий верхньої межі норми та склав у середньому  $9,3 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$ . Також в більшості випадків було зафіксовано зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів ( $8,43 \pm 1,12\%$ ), юних ( $0,16 \pm 0,07\%$ ) та мієлоцитів ( $0,063 \pm 0,04\%$ ), також був підвищений показник ШОЕ, який складав  $31,2 \pm 2,1$  мм/год, що є характерним для тривалого запального процесу з в'ялим перебігом. При цьому спостерігаються клінічні та клініко-лабораторні прояви переважання місцевих змін над системними проявами цього патологічного процесу (ознак SIRS не було встановлено в жодному випадку). Динаміка змін показників загального аналізу крові відображена в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Динаміка показників гемограми у пацієнтів групи порівняння**

Показники гемограми	Терміни дослідження		
	1-3 доба	10-12 доба	20 -24 доба
Еритроцити ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	3,95 $\pm$ 0,07	3,97 $\pm$ 0,11	4,02 $\pm$ 0,23
Гемоглобін (г/л)	113,5 $\pm$ 2,35	115 $\pm$ 4,1	120,2 $\pm$ 4,7*
Лейкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	9,3 $\pm$ 0,56	8,9 $\pm$ 0,74	7,95 $\pm$ 1,06*
Еозинофіли (%)	2,7 $\pm$ 0,25	2,93 $\pm$ 0,57*	3,65 $\pm$ 0,61*
Нейтрофіли (%):			
сигментоядерні	58,42 $\pm$ 5,3	55,9 $\pm$ 3,74	51,43 $\pm$ 2,41*
паличкоядерні	8,43 $\pm$ 1,12	7,96 $\pm$ 0,84	5,64 $\pm$ 0,69*
юні	0,16 $\pm$ 0,07	0,11 $\pm$ 0,05	0
мієлоцити	0,063 $\pm$ 0,04	0,035 $\pm$ 0,02	0
Лімфоцити (%)	24,85 $\pm$ 1,23	25,2 $\pm$ 2,1	31,67 $\pm$ 1,76*
Моноцити (%)	5,92 $\pm$ 0,31	6,43 $\pm$ 0,65	7,2 $\pm$ 0,69*
ШОЕ (мм/год)	30,5 $\pm$ 2,2	32,61 $\pm$ 3,15	31,53 $\pm$ 3,31

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно зі значенням на 1-3 добу ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи біохімічні показники крові пацієнтів групи порівняння при госпіталізації та в динаміці протягом усього періоду стаціонарного лікування ознак відхилення від фізіологічної норми не виявлено. Так середні показники загального білка знаходилися в межах 71,2 $\pm$ 2,16 г/л, загального білірубіну – 14,9 $\pm$ 1,95 мкмоль/л, сечовини – 7,38 $\pm$ 1,1 ммоль/л, а глюкоза крові в середньому була на рівні 5,03 $\pm$ 0,72 ммоль/л. Це вказує на те, що при хронічному рановому процесі ознак розвитку порушення функції життєво важливих органів та систем не спостерігається.

Лікувальні заходи у пацієнтів даної групи мали системну складову у вигляді антибактеріальної терапії яка, зазвичай, розпочиналася емпірично з препаратів широкого спектру, здебільшого застосовувалися фторхінолони II покоління (левофлоксацин) чи цефалоспоринів III покоління (цефтріаксон, цефоперазон), з подальшою корекцією згідно результатів бактеріологічного посіву; також проводилася терапія направлена на покращення реологічних властивостей крові, функції мікроцеркуляторного русла; при виразності больового синдрому призначалися ненаркотичні анальгетики. Однією з

важливих складових лікування у пацієнтів підгруп ПА та ПВ було призначення терапії для корекції основної патології, яка стала причиною розвитку ХР.

Місцеве лікування було направлене на зменшення запальних явищ, очищення ранового дефекту та появу грануляційної тканини з подальшою епітелізацією. Очищення рани досягалося шляхом механічної обробки у вигляді етапних некректомій, застосування ферментних препаратів (трипсин, хімотрипсин), антисептиків (хлоргексидин, декасан, перекис водню) та полікомпонентних мазей на гідрофільній основі (левоміколь, офлокаїн, інфларакс).

На фоні застосованої традиційної загальної терапії та місцевого лікування у пацієнтів групи порівняння динаміка загоєння ХР мала наступний вигляд (див. табл.4.4).

*Таблиця 4.4*

**Динаміка загоєння ХР у пацієнтів групи порівняння**

Доба спостереження	Група порівняння, n=73	
	Підгрупа ПА n=42 (см <sup>2</sup> )	Підгрупа ПВ n=31 (см <sup>2</sup> )
До лікування	38,3±4,6	31,9±4,7
4 доба	37,9±4,8	30,3±4,6
8 доба	33,5±5,3	28,9±4,2
12 доба	29,8±4,3	26,5±4,3
16 доба	23,9±4,4*	24,7±3,9
20 доба	17,8±3,8*	18,3±4,1*
Закінчення лікування	14,2±3,4*	15,3±3,9*

\* - статистично значима відмінність порівняно з показниками до початку лікування (p<0,05)

Як видно з даної таблиці площа ранового дефекту у пацієнтів з ХАН за період стаціонарного лікування зменшилася на 62,9% від початкової. У пацієнтів підгрупи ПВ з трофічними виразками при ХВН на фоні лікування констатовано зменшення площі ранового дефекту на 50,5%, та було статистично значимо меншим порівняно з підгрупою ПА (p<0,05) та свідчить про малу ефективність місцевого лікування без оперативної корекції

порушень венозної гемодинаміки. При динамічному спостереженні за пацієнтами даної групи на 12-ту добу на фоні проведеного лікування в об'ємі етапних некретомій, місцевого застосування антисептиків, мазевих пов'язок та системної антибіотикотерапії відмічалось незначне зменшення щільності країв ран, однак гіперемія, набряклість, пігментація навколо ранового дефекту зберігалися. Також зберігалися і виділення з ран переважно у вигляді гною та серозно-гнійного ексудату. Однак при цьому з'явилася тенденція до розвитку репаративних процесів у вигляді утворення острівців «млявої» грануляційної тканини.

При вивченні лабораторних показників у даний період відмічаються незначні зміни з боку показників «червоної» крові однак динаміка їх не мала статистично значимої відмінності ( $p>0,05$ ), про що свідчать дані таблиці 4.3. Однак в свою чергу констатовано деяке зниження кількості лейкоцитів крові з поступовим зменшенням нейтрофільного зсуву лейкоцитарної формули вліво (див. табл. 4.3), що свідчить про незначну тенденцію до регресу запальної реакції.

Залежно від розмірів, динаміка загоєння ранових дефектів на фоні відповідного лікування у пацієнтів з ХАН мала наступний вигляд (див. табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Динаміка зменшення площі ХР у пацієнтів підгрупи ПА групи порівняння**

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
<b>Малі &lt;10 см<sup>2</sup></b>	6,5±0,4	6,3±0,4	6,2±0,4	5,1±0,3*	4,2±0,2*	2,9±0,2*	1,8±0,2*
<b>Середні 11-26см<sup>2</sup></b>	19,8±1,6	18,6±1,7	17,8±1,6	16,9±1,5	12,4±1,5*	8,5±1,6*	5,7±1,1*
<b>Великі 27-50см<sup>2</sup></b>	38,3±2,9	38,1±3,1	37,3±2,8	36,2±2,6	27,4±2,7*	18,3±2,3*	11,2±1,3*
<b>Обширні &gt; 50см<sup>2</sup></b>	76,2±10,3	71,9±9,8	66,4±9,3	59,7±8,5	54,6±7,8	37,4±5,1*	23,3±2,7*

\* - статистично значима відмінність порівняно з показниками до початку лікування (p<0,05)

Як бачимо, з даної таблиці, при застосуванні загально прийнятого лікування у підгрупі ПА площа ранового дефекту малих виразок, за період перебування пацієнтів у стаціонарі, зменшилася на 72,3%. Трофічні виразки середніх розмірів на момент закінчення лікування зменшилися на 71,2%. Зменшення площі ХР великих розмірів у ПА підгрупі констатовано на 70,8%. При загоюванні обширних ранових дефектів констатовано зменшення площі на 69,4%.

У пацієнтів підгрупи з трофічними виразками венозного генезу залежно від розмірів, динаміка загоєння ранових дефектів відображена в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

#### Динаміка зменшення площі ХР у пацієнтів ПВ підгрупи

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
Малі <10 см <sup>2</sup>	7,1±0,8	6,8±0,7	6,1±0,7	5,3±0,6	4,4±0,5*	3,5±0,5*	2,1±0,4*
Середні 11-26см <sup>2</sup>	24,2±2,9	23,4±2,5	21,5±2,2	17,3±2,0	14,9±1,8*	12,7±1,5*	9,4±1,3*
Великі 27-50см <sup>2</sup>	41,2±3,7	39,6±3,5	36,8±3,2	31,2±3,1	25,7±2,8*	18,9±2,2*	15,7±1,6*
Обширні > 50см <sup>2</sup>	74,5	72,9	68,1	59,1	47,2*	40,6*	32,3*

\* - статистично значима відмінність порівняно з показниками до початку лікування (p<0,05)

З її даних видно, що зменшення площі ранового дефекту малих ХР в даній підгрупі відмічено на 70,4% порівняно з початковими розмірами. ХР середніх розмірів за період лікування в стаціонарі зменшилися на 61,2%. Зменшення площі ХР великих розмірів у підгрупі ПВ відмічено також на 61,9%. Обширні ранові дефекти у даній групі, при застосуванні загальноприйнятих підходів до їх лікування, зменшилися на 56,6%.

У пацієнтів даної групи з рановими дефектами середніх розмірів (частково), великими та обширними ХР після очищення рани та появи грануляцій проводилася АДП.

Основним критерієм оцінки результатів лікування був ступінь зменшення площі ранового дефекту: «а» – результат лікування вважали відмінним при повному загоєнні рани; «в» – значне покращення констатували при зменшенні площі ранового дефекту на 70% і більше, від початкового розміру трофічної виразки; «с» – покращенням вважали зменшення рани на 50 – 69% від початкової площі; «d» – незначне покращення – при зменшенні площі рани на 30 – 49%; «е» – відсутність ефекту від лікування констатували при відсутності ознак регенерації, або зменшення трофічної виразки менше, ніж на 30% її початкової площі.

При оцінці ефективності лікування добрим результатом вважали повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше, тобто критерії «а» та «в»; зменшення рани на 50 – 69% від початкової площі вважали задовільним результатом, тобто критерій «с»; незадовільним вважали результат при зменшенні площі рани на 49% або менше від початкової, тобто критерії «d» та «е».

*Таблиця 4.7*

#### **Оцінка ефективності лікування пацієнтів групи порівняння**

Результат лікування	Група порівняння, n=73			
	Підгрупа ПА n=42		Підгрупа ПВ n=31	
	Абс.	%	Абс.	%
Повне загоєння рани, «а»	10	23,8	3	9,7
Зменшення площі на 70% і більше, «в»	15	35,7	8	25,8
Зменшення площі на 50 – 69%, «с»	10	23,8	14	45,1
Зменшення площі на 30 – 49%, «d»	5	11,9	4	12,9
Зменшення площі менше, ніж на 30%, «е»	2	4,8	2	6,5

Отже, як бачимо з таблиці 4.7 у підгрупі ПА повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше мали лише 25 (59,5%) пацієнтів; тоді як зменшення площі ранового дефекту на 49% або менше мали 7 (16,7%) пацієнтів. У пацієнтів з ХР венозної етіології добрий результат лікування відмічено в 11 (35,5%) пацієнтів групи порівняння, незадовільні результати констатовано у 6 (19,4%) пацієнтів.

Отже, при дослідженні планіметричних показників загоєння ХР у пацієнтів групи порівняння на фоні загальноприйнятого лікування, добрий результат констатовано у 36 (49,3%) пацієнтів, а у 13 (17,8%) випадках застосована лікувальна схема не мала суттєвого ефекту, а результати лікування були розцінені, як незадовільні.

#### **4.2 Особливості лікування ХР у пацієнтів основної групи**

У більшості пацієнтів основної групи початкова клінічна картина місцевого статусу ХР та системного її впливу була однотипною та схожою з клінічним перебігом ХР у пацієнтів групи порівняння. Серед пацієнтів, які були госпіталізовані в хірургічний стаціонар з приводу ХР артеріального та венозного генезу (підгрупи ІА та ІВ), на момент госпіталізації у 52 (70,3%) пацієнта загальний стан був задовільним, у 22 (29,7%) хворих загальний стан було розцінено як середньої тяжкості, при цьому тяжкість його була обумовлена супутньою патологією та віком пацієнтів. Факторами які значно погіршували перебіг ранового процесу були наявність дисфункції серцево-судинної системи та функції зовнішнього дихання.

Середній вік пацієнтів основної групи склав  $49,5 \pm 0,3$  років. За структурою етіології пацієнти групи порівняння були розподілені на

підгрупи: ІА – 44 (59,5%) хворих з трофічними виразками на фоні ХАН; ІВ – 30 (40,5%) пацієнтів з ХР обумовленими ХВН.

Тривалість анамнезу наявності ХР у пацієнтів даної групи була від 6-ти тижнів до 10-ти місяців. Структура підгруп пацієнтів залежно від площі ранового дефекту представлена в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Структура основної групи в залежності від площі ранового дефекту**

Площа ранового дефекту	Основна група, n=74			
	Підгрупа ІА n=44		Підгрупа ІВ n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Малі (<10 см <sup>2</sup> )	8	18,2	5	16,7
Середні (11-26см <sup>2</sup> )	21	47,7	19	63,3
Великі (27-50см <sup>2</sup> )	12	27,3	5	16,7
Обширні (> 50см <sup>2</sup> )	3	6,8	1	3,3

Як бачимо з таблиці у пацієнтів даної групи превалювали ранові дефекти середніх розмірів (11 – 26 см<sup>2</sup>), також досить вагому частку в даній групі складають великі та обширні дефекти площею понад 26 см<sup>2</sup>.

До початку лікування в усіх підгрупах пацієнтів основної групи середні значення площі ХР були порівнюваними (див. табл. 4.9). Так у підгрупі ІА цей показник склав 36,4±4,2 см<sup>2</sup>, у підгрупі ІВ площа ХР склала в середньому 34,6±5,4 см<sup>2</sup>.

Таблиця 4.9

**Площа ХР до початку лікування у пацієнтів основної групи**

Площа ранового дефекту	Основна група, n=74	
	Підгрупа ІА n=44	Підгрупа ІВ n=30
Малі (<10 см <sup>2</sup> )	7,4±0,6	6,9±0,8
Середні (11-26см <sup>2</sup> )	20,5±1,3	22,9±1,2
Великі (27-50см <sup>2</sup> )	44,5±2,7	39,7±3,4
Обширні (> 50см <sup>2</sup> )	73,3±9,7	79,1



Глибина ранового дефекту, як і у пацієнтів групи порівняння, як правило, обмежувалася підшкірно-жировою клітковиною, що відповідало II стадії розвитку ХР за класифікацією Нейтона, та виявлялася у 61 (82,4%) пацієнтів і лише у 8 (10,8%) хворих патологічний процес уражував фасції, що відповідало III стадії даної класифікації, у 5 (6,8%) дном хронічної рани були м'язи, зв'язки та кістки, що відповідало 4 та 5 стадії даної класифікації.

Через тривале існування, візуально рани характеризувалися підритістю, нерівністю, нерухомістю, гіперемією та ущільненням країв рани. Шкіра навколо рани характеризувалася наявністю дистрофічних змін. ХР на фоні венозної недостатності мали також характерну пігментацію та злущування епідермісу шкіри навколо. Також відмічався набряк різного ступеню виразності. На фоні ХАН краї та дно рани мали блідо-рожевий колір з блідістю шкіри та відсутність оволосіння на кінцівці. Крайова епітелізація рани спостерігалася лише у 3 (4,1%) пацієнтів. Грануляції мали вигляд в'ялих дрібнозернистих острівців, здебільшого вкритих фібрином і гнійним екссудатом та були виявлені у 12 (16,2%) пацієнтів (див. рис. 4.1 та 4.2).



**Рис. 4.1** Хворий С, 66 років, мксх №1642. Вигляд ХР середніх розмірів у пацієнта з ХАН.

Виділення з рани були констатовані в усіх випадках. При цьому у 69,7% випадків вони мали серозно-гнійний характер, у 26,3% – гнійний характер, серозними вони були лише у 4% випадків. Кількість виділень з рани у 74,8% пацієнтів була помірною, у 25,2% випадків виділення були незначними.



**Рис. 4.2** Хворий В, 54 роки, мксх №1542. Вигляд обширної ХР у пацієнта з ХВН.

Больовий синдром, як і у пацієнтів групи порівняння, характеризувався, як слабкий та помірний, і оцінювався від 1 до 4 балів за числовою візуальною ранговою шкалою Bonica J.J. Інтенсивність та тривалість болю була залежна від таких показників, як глибина та площа рани, локалізація, вік пацієнта, емоційний стан та відношення пацієнта до свого стану.

При лабораторному обстеженні показники гемограми знаходилися здебільшого в межах фізіологічної норми, однак спостерігалася тенденція до невираженої анемії на фоні тривалого ранового процесу та підвищення рівня лейкоцитів незалежно від етіологічного фактора ХР, та склав у середньому  $9,6 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ . Також відмічалася збільшення паличкоядерних нейтрофілів ( $8,67 \pm 1,16\%$ ), юних ( $0,14 \pm 0,06\%$ ) та міелоцитів ( $0,071 \pm 0,03\%$ ), а також була підвищена ШОЕ ( $33,2 \pm 2,3$  мм/год), що є характерним для тривалого

запального процесу з в'ялим перебігом. Динаміка змін показників гемограми відображена в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

**Динаміка показників гемограми у пацієнтів основної групи**

Показники гемограми	Терміни дослідження		
	1-3 доба	10-12 доба	20 -24 доба
Еритроцити ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	3,85 $\pm$ 0,15	4,07 $\pm$ 0,19*	4,13 $\pm$ 0,27*
Гемоглобін (г/л)	108,3 $\pm$ 3,27	118,4 $\pm$ 3,83*	127,88 $\pm$ 4,32*
Лейкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	9,7 $\pm$ 0,63	8,9 $\pm$ 0,61*	7,75 $\pm$ 0,78*
Еозинофіли (%)	2,9 $\pm$ 0,44	2,75 $\pm$ 0,42	2,8 $\pm$ 0,41
Нейтрофіли (%):			
сигментоядерні	55,61 $\pm$ 6,4	59,9 $\pm$ 2,94	61,47 $\pm$ 2,6
паличкоядерні	8,71 $\pm$ 0,95	6,21 $\pm$ 0,72*	4,68 $\pm$ 0,48*
юні	0,18 $\pm$ 0,05	0,1 $\pm$ 0,03	0
мієлоцити	0,13 $\pm$ 0,04	0	0
Лімфоцити (%)	27,37 $\pm$ 1,38	30,5 $\pm$ 2,3	32,04 $\pm$ 2,14
Моноцити (%)	5,24 $\pm$ 0,43	5,33 $\pm$ 0,57	6,32 $\pm$ 0,49
ШОЕ (мм/год)	31,8 $\pm$ 2,93	27,4 $\pm$ 4,1	22,7 $\pm$ 2,47*

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно зі значенням на 1-3 добу ( $p < 0,05$ ).

В динаміці на фоні застосовуваної загальної та місцевої терапії відмічалось статистично значиме ( $p < 0,05$ ) зменшення ознак запалення. У пацієнтів основної групи також клініко-лабораторні прояви місцевих змін переважали над системними проявами цього патологічного процесу.

Аналізуючи показники біохімічного аналізу крові пацієнтів основної групи при госпіталізації та в динаміці протягом усього періоду стаціонарного лікування ознак відхилення від фізіологічної норми не виявлено. Так середні показники загального білка знаходилися в межах 69,4 $\pm$ 2,24 г/л, загального білірубину – 13,62 $\pm$ 2,085 мкмоль/л, сечовини – 8,01 $\pm$ 0,97 ммоль/л, а глюкоза крові в середньому була на рівні 5,17 $\pm$ 0,63 ммоль/л. Що вказувало на відсутність ознак порушення функції життєво важливих органів та систем.

Системна терапія у пацієнтів даної групи, як і в групі порівняння складалася з антибактеріальної терапії, яка розпочиналася емпірично з препаратів широкого спектру дії, здебільшого застосовувалися фторхінолони II покоління (левофлоксацин) чи цефалоспоринові III покоління (цефтріаксон,

цефоперазон), з подальшою корекцією згідно результатів бактеріологічного посіву; також проводилася терапія направлена на покращення реологічних властивостей крові, функції мікроцеркуляторного русла; при виразності больового синдрому призначалися ненаркотичні анальгетики.

Місцеве лікування, як і у пацієнтів групи порівняння, було направлене на зменшення запальних явищ, очищення ранового дефекту та заповнення грануляційною тканиною з подальшою епітелізацією. Однак на відміну від лікування групи порівняння місцеве лікування основної групи доповнювалося підшкірним введенням ПЗТ. Методика PRP-терапії мала наступний вигляд: Для отримання АПЗТ забір крові проводили з периферичної вени пацієнта в 2 спеціальні стерильні гепаринізовані пробірки, по 8 мл кожна, вміст гепарину, в яких складала 14-20 одиниць на 1мл крові. Після заповнення пробірки її ретельно перемішували. Далі кров центрифугувалась на центрифугі, протягом 15 хв при частоті обертання 2250 об/хв. В результаті обертання кров в пробірках поділялась на 2 шари: верхній мутний шар – плазма збагачена тромбоцитами, нижній – еритроцити та лейкоцити з незначною домішкою тромбоцитів, які знаходилися зверху. З пробірки за допомогою спеціального дозатора забирався шар плазми багатой тромбоцитами (близько 4 мл). Далі отриману АПЗТ набирали в шприц і ін'єкували рану по периферії (до 15 ін'єкцій по 0,5 мл). Інтервал між місцем ін'єкції складав 1 см. Частину АПЗТ, що залишилася у вигляді аплікації прикладали на рановий дефект і закривали сухою стерильною пов'язкою на 24 год. Маніпуляції проводилися кожену 2-гу добу, курсом від 6 до 9 процедур.

Після процедури призначали знеболюючі препарати. Ходити дозволялося на наступну добу після маніпуляції, з метою фіксації препарату в тканинах і недопущення гравітаційного перетікання препарату крові вниз під час ходіння. В подальшому також проводилася консервативна терапія, з інфузією вазоактивних препаратів, дезагрегантів. Гепаринотерапія не

проводилась. Перев'язки проводилися щодня з обробкою місць ін'єкцій йодобаксом.

На фоні застосованої традиційної загальної терапії, етапних некректомій та комплексного місцевого лікування з PRP-терапєю у пацієнтів основної групи динаміка загоєння ХР представлена в табл.4.11.

*Таблиця 4.11*

**Динаміка загоєння ХР у пацієнтів основної групи**

Доба спостереження	Основна група, n=74	
	Підгрупа ІА n=44 (см <sup>2</sup> )	Підгрупа ІВ n=30 (см <sup>2</sup> )
До лікування	36,4±4,2	34,6±4,6
4 доба	33,7±4,1	33,2±4,7
8 доба	25,6±4,4	29,5±4,2
12 доба	18,2±3,8*	26,3±3,7
16 доба	12,8±3,2*	21,5±3,6*
20 доба	7,5±2,4*	17,5±3,9*
Закінчення лікування	4,3±1,1*	11,7±2,7*

\* - статистично значима відмінність порівняно з показниками до початку лікування ( $p<0,05$ ).

Площа ХР у пацієнтів ІА підгрупи на фоні застосованого комплексного лікування зменшилася на 88,2% від початкової. У пацієнтів підгрупи ІВ з трофічними виразками при ХВН відмічено зменшення площі ранового дефекту на 66,2%, що було статистично значимо меншим порівняно з підгрупою ІА ( $p<0,05$ ) та свідчить про меншу ефективність запропонованої методики лікування без оперативної корекції порушень венозної гемодинаміки.

При застосуванні запропонованої комплексної терапії у пацієнтів основної групи на 8–10-ту добу на фоні загальної та місцевої терапії відмічалось зменшення щільності країв ран, гіперемії, набряку, навколо ранового дефекту. Також відмічалось і значне зменшення кількості виділень з рани та зміна характеру ексудату на серозний. Також характерною ознакою позитивної динаміки ранового процесу була поява активних рожевих грануляцій на дні та по краях ран.

В лабораторних аналізах у даний період динаміка їх мала статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ) здебільшого в загальному аналізі крові, (див. табл. 4.10), де можна констатувати деяке зниження кількості лейкоцитів крові зі зменшенням нейтрофільного зсуву лейкоцитарної формули вліво, що свідчить про ознаки регресу запальної реакції.

Залежно від розмірів, динаміка загоєння ранових дефектів на фоні запропонованого комплексного лікування у пацієнтів підгрупи ІА мала наступний вигляд (див. табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Динаміка зменшення площі ХР (см<sup>2</sup>) у пацієнтів ІА підгрупи  
основної групи**

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
<b>Малі &lt;10 см<sup>2</sup></b>	7,4±0,6	6,8±0,5	4,8±0,5*	3,2±0,4*	1,1±0,3*	0,7±0,25*	0,4±0,09*
<b>Середні 11-26см<sup>2</sup></b>	20,5±1,3	19,6±2,1	17,9±1,8	12,4±1,5*	7,2±1,3*	4,3±1,2*	1,9±0,8*
<b>Великі 27-50см<sup>2</sup></b>	44,5±2,7	42,8±2,7	37,6±2,8	28,2±2,8*	19,6±2,6*	11,7±2,2*	5,2±1,4*
<b>Обширні &gt; 50см<sup>2</sup></b>	73,3±9,7	67,9±10,1	57,8±9,2	43,6±8,4	28,5±6,6*	18,2±5,4*	7,8±2,5*

\* - статистично значима відмінність порівняно з показниками до початку лікування ( $p < 0,05$ ).

Як бачимо, з даної таблиці, при застосуванні PRP-терапії в комплексі з загально прийнятою лікувальною схемою у пацієнтів з ХР на фоні ХАН площа ранового дефекту малих виразок, за період перебування пацієнтів у стаціонарі, зменшилася на 94,6%. Ранові дефекти середніх розмірів на момент закінчення лікування зменшилися на 90,7%. Зменшення площі ХР великих розмірів у даній підгрупі склало 88,3%. При загоюванні обширних ранових дефектів відзначено зменшення площі на 89,4%.

У пацієнтів ІВ підгрупи з трофічними виразками венозного генезу динаміка загоєння ХР залежно від їх розмірів, відображена в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

**Динаміка зменшення площі ХР (см<sup>2</sup>) у пацієнтів ІВ підгрупи  
основної групи**

Доба спостережен ня	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
<b>Малі &lt;10 см<sup>2</sup></b>	6,9±0,8	6,3±0,7	5,6±0,7	4,1±0,5*	3,4±0,4*	2,6±0,4*	1,8±0,3*
<b>Середні 11-26см<sup>2</sup></b>	22,9±1,7	22,4±1,3	20,6±1,3	17,9±1,1*	14,3±1,2*	12,4±1,1*	8,5±0,8*
<b>Великі 27-50см<sup>2</sup></b>	39,7±3,4	37,8±3,6	34,2±3,3	28,4±3,1	22,1±2,9*	17,6±2,7*	13,8±2,1*
<b>Обширні &gt; 50см<sup>2</sup></b>	79,1	76,5	66,9	55,8	44,3*	37,1*	31,6*

\* - статистично значима відмінність порівняно з показниками до початку лікування (p<0,05).

З даних таблиці бачимо, що зменшення площі ранового дефекту малих ХР в даній підгрупі відмічено на 73,9% порівняно з початковими розмірами. Трофічні виразки середніх розмірів на фоні запропонованого лікування зменшилися на 62,9%. Зменшення площі ранових дефектів великих розмірів у даній підгрупі спостерігалось на 65,2%. Обширні ранові дефекти, при застосуванні запропонованого комплексного лікування, зменшилися на 60,1%.

Клінічно у пацієнтів з ХР малих та середніх розмірів на заключному етапі стаціонарного лікування здебільшого спостерігалось повне загоєння або зменшення її площі більше 70%. При неповному загоєнні рановий дефект був повністю заповнений зрілою грануляційною тканиною, яка мала рожевий колір, була без нашарувань фібрину та мала дрібно- або середньозернисту структуру. Також спостерігалася активна крайова епітелізація, повна відсутність ознак запального процесу у вигляді гіперемії та набряку. Виділення з рани у 91,4% випадків були відсутні, а у пацієнтів, де відмічалися ранові виділення, вони мали виключно серозний характер та були вкрай незначними.

У пацієнтів даної групи з рановими дефектами середніх розмірів, великими та обширними ХР після очищення рани та появи грануляцій проводилася АДП.

Оцінку ефективності лікування ХР у пацієнтів основної групи проводили за такими ж критеріями, як і у групі порівняння. Результати лікування пацієнтів даної групи з застосуванням комплексної схеми доповненої PRP-терапією відображено в табл. 4.14.

*Таблиця 4.14*

**Оцінка ефективності лікування пацієнтів основної групи**

Результат лікування	Основна група, n=74			
	Підгрупа ІА n=44		Підгрупа ІВ n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Повне загоєння рани, «а»	24	54,5	6	20,0
Зменшення площі на 70% і більше, «в»	13	29,6	9	30,0
Зменшення площі на 50 – 69%, «с»	5	11,4	11	36,7
Зменшення площі на 30 – 49%, «d»	2	4,5	4	13,3
Зменшення площі менше, ніж на 30%, «е»	0	0	0	0

З даної таблиці бачимо, що у ІА підгрупі результати лікування «а» та «в» були відмічені у 37 (84,1%) пацієнтів; тоді, як зменшення площі ранового дефекту на 49% або менше, тобто «d» та «е» результати мали лише 2 (4,5%) пацієнти. У пацієнтів ІВ підгрупи з ХР венозної етіології добрий результат лікування відмічено у 15 (50%) випадках, а незадовільні результати було констатовано у 4 (13,3%) пацієнтів.

Отже, при дослідженні планіметричних показників загоєння ХР у пацієнтів основної групи на фоні загальноприйнятої лікувальної схеми доповненої PRP-терапією, добрий результат констатовано у 52 (70,3%) спостереженнях, тоді, як лише у 6 (8,1%) пацієнтів запропонована лікувальна схема не мала значимого позитивного ефекту. Значну частку негативного



результату в основній групі отримано за рахунок підгрупи пацієнтів з ХР на фоні хронічної венозної недостатності.

В якості ілюстрації позитивного результату лікування ХР з застосуванням методу PRP-терапії наводимо клінічне спостереження.

*Пацієнтка С., 61 рік, медична карта стаціонарного хворого № 2508 госпіталізована в хірургічне відділення 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтава 16.09.2016 року з приводу хронічної рани після перенесеного гнійно-некротичного запалення ділянки правого колінного суглобу на фоні цукрового діабету. З анамнезу: хворіє на цукровий діабет близько 15 років, з приводу якого систематичного лікування не отримувала, дієти не дотримувалася; в червні 2016 року знаходилася на лікуванні в хірургічному стаціонарі з приводу гнійно-некротичного запалення ділянки правої нижньої кінцівки, де проводилася медикаментозна терапія, місцеве лікування з хірургічною обробкою. Після зникнення запальних явищ була виписана для подальшого амбулаторного лікування, однак за амбулаторно медичною допомогою не зверталася, займалася самолікуванням.*

*При госпіталізації пацієнтка пред'являла скарги на незначну болючість в ділянці рани, обмеження рухової активності. При огляді в ділянці правого колінного суглоба з переходом на стегно визначався рановий дефект до 174,3 см<sup>2</sup>, частково вкритий фібрином та з ділянками некрозу шкіри які займали близь 50% його площі; краї рани підриті, місцями з ознаками ущільнення, навколишні тканини з невираженим набряком без гіперемії, пов'язка помірно промокала серозно-гнійними виділеннями (див. рис. 4.3).*



**Рис. 4.3** Пацієнтка С., 61 рік., мксх № 2508 Гнійно-некротичне запалення на фоні цукрового діабету. Вигляд ранового дефекту до початку лікування.

*При обстеженні ознак артеріальної та венозної недостатності виявлено не було. В загальному аналізі крові виявлено не виражений лейкоцитоз ( $10,3 \times 10^9/\text{л}$ ) з нейтрофільним зсувом формули вліво, підвищення ШОЕ до 37 мм/год, також спостерігалася гіперглікемія в межах 10,3 – 12,5 ммоль/л, в інших аналізах показники були в межах фізіологічної норми.*

*Хворій проводилося комплексне загальне та місцеве лікування. Проводилася системна антибактеріальна (левофлоксацин по 500 мг на добу), протизапальна терапія, корекція гіперглікемії з застосуванням комбінації інсулінів короткої та тривалої дії, симптоматична терапія. Місцеве лікування заключалося в етапних некретоміях, щоденних перев'язках з антисептиками, ферментними препаратами та багатокомпонентними гідрофільними мазями. Також пацієнтці з другого дня лікування по периметру ранового дефекту за вище описаною методикою водили аутоплазму збагачену тромбоцитами, також застосовували аплікації аутоплазми на ранову поверхню. На фоні лікування на 11 добу ХР очистилася від нашарувань фібрину, некротичних тканин та була вкрита яскраво-червоною грануляційною тканиною з активною крайовою*

*епітелізацією (див. рис. 4.4), при дослідженні цитограми вона мала регенеративно-запальний тип, а число мікробного забруднення було меншим за  $10^3$  на 100 лейкоцитів.*



**Рис. 4.4** Пацієнтка С., 61 рік, мксх № 2508. Гнійно-некротичне запалення на фоні цукрового діабету. Вигляд ранового дефекту після етапних некректомій та застосування комплексного місцевого лікування з PRP-терапією (11 доба лікування).

*На 12 добу стаціонарного лікування пацієнтці була виконана АДП методом розщепленого клаптя з застосуванням аутоплазми збагаченої тромбоцитами у вигляді підшкірних ін'єкцій та аплікацій на ранову поверхню. Під час наступних перев'язок констатовано приживання 95% аутопластичного матеріалу з ознаками епітелізації ранового дефекту. Пацієнтка була виписана з хірургічного відділення на 26 добу стаціонарного лікування для подальшого амбулаторного лікування. Повне загоєння рани спостерігалось на 38 добу лікування (див рис. 4.5).*



**Рис. 4.5** Пацієнтка С., 61 рік, мксх № 2508. Гнійно-некротичне запалення на фоні цукрового діабету. Вигляд після повного загоєння ранового дефекту.

#### **4.3 Порівняльний аналіз безпосередніх результатів лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння**

З метою вивчення ефективності лікування пацієнтів з ХР при застосуванні комплексного лікування з PRP-терапією проведений порівняльний аналіз результатів їх лікування в обох групах.

За площею ранових дефектів основна група та група порівняння були співставимі, як в цілому так і в підгрупах (див. табл. 4.15).

Таблиця 4.15

**Порівняння структури пацієнтів залежно від площі ранового  
дефекту в основній групі та групі порівняння**

Площа ранового дефекту	Основна група, n=74				Група порівняння, n=73			
	Підгрупа IA n=44		Підгрупа IB n=30		Підгрупа IIA n=42		Підгрупа IIB n=31	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Малі <10 см <sup>2</sup>	8	18,2	5	16,7	9	21,4	6	19,4
Середніх розмірів 11-26см <sup>2</sup>	21	47,7	19	63,3	20	47,6	20	64,5
Великі 27-50см <sup>2</sup>	12	27,3	5	16,7	11	26,2	4	12,9
Обширні > 50см <sup>2</sup>	3	6,8	1	3,3	2	4,8	1	3,2

Як бачимо з даної таблиці у пацієнтів обох груп превалювали ранові дефекти середніх розмірів (11 – 26 см<sup>2</sup>), також досить вагому частку в обох групах складають дефекти площею понад 26 см<sup>2</sup>, що відповідає визначенню великих та обширних дефектів.

Перед початком лікування в усіх підгрупах пацієнтів основної групи та групи порівняння первинно середні значення площі ранового дефекту були співставимі (див. табл. 4.16).

Таблиця 4.16

**Площа ранового дефекту у пацієнтів основної групи та групи  
порівняння до початку лікування**

Площа ранового дефекту	Основна група, n=74		Група порівняння, n=73	
	Підгрупа IA n=44	Підгрупа IB n=30	Підгрупа IIA n=42	Підгрупа IIB n=31
Малі <10 см <sup>2</sup>	7,4±0,6	6,9±0,8	6,5±0,4	7,1±0,8
Середні 11-26см <sup>2</sup>	20,5±1,3	22,9±1,2	19,8±1,6	24,2±2,9
Великі 27-50см <sup>2</sup>	44,5±2,7	39,7±3,4	38,3±2,9	41,2±3,7
Обширні > 50см <sup>2</sup>	73,3±9,7	79,1	76,2±10,3	74,5

Так у А підгрупі основної групи та групи порівняння цей показник склав  $36,4 \pm 4,2 \text{ см}^2$  та  $38,3 \pm 5,1 \text{ см}^2$  відповідно, що не мало статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). У В підгрупі основної групи площа трофічної виразки склала в середньому  $34,6 \pm 5,4 \text{ см}^2$ , а у В підгрупі групи порівняння –  $30,9 \pm 4,7 \text{ см}^2$ , що також достовірної різниці не мало ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів досліджуваних груп на фоні проведеної терапії динаміка загоєння ХР мала наступний вигляд (див. табл. 4.17).

Таблиця 4.17

**Порівняння динаміки загоєння ХР ( $\text{см}^2$ ) у пацієнтів основної групи та групи порівняння**

Доба спостереження	Основна група, n=74		Група порівняння, n=73	
	Підгрупа ІА n=44	Підгрупа ІВ n=30	Підгрупа ІА n=42	Підгрупа ІВ n=31
До лікування	$36,4 \pm 4,2$	$34,6 \pm 5,4$	$38,3 \pm 5,1$	$30,9 \pm 4,7$
4 доба	$33,7 \pm 4,1$	$33,2 \pm 4,7$	$37,9 \pm 4,8$	$30,3 \pm 4,6$
8 доба	$25,6 \pm 4,4$	$29,5 \pm 4,2$	$33,5 \pm 5,3$	$28,9 \pm 4,2$
12 доба	$18,2 \pm 3,8^*$	$26,3 \pm 3,7$	$29,8 \pm 4,3^*$	$26,5 \pm 4,3$
16 доба	$12,8 \pm 3,2^*$	$21,5 \pm 3,6$	$23,9 \pm 4,4^*$	$24,7 \pm 3,9$
20 доба	$7,5 \pm 2,4^*$	$17,5 \pm 3,9$	$17,8 \pm 3,8^*$	$19,3 \pm 4,2$
Закінчення лікування	$4,3 \pm 1,1^*$	$11,7 \pm 2,7$	$14,2 \pm 3,4^*$	$15,3 \pm 3,9$

Примітка: \* – статистично значимі відмінності ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даної таблиці загальна динаміка зменшення площі ранового дефекту у пацієнтів з ХАН ІА підгрупи перші 8 діб лікування статистично значимої різниці порівняно з підгрупою ІА не мала ( $p > 0,05$ ), однак після 12 доби комплексного лікування у пацієнтів даної підгрупи було відмічено чітку статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ) у швидкості загоєння ХР порівняно з ІА підгрупою групи порівняння, зі збереженням цієї тенденції аж до закінчення лікування.

У пацієнтів ІВ підгрупи з трофічними виразками при ХВН на фоні місцевого лікування також відмічено більш швидке зменшення площі ранового дефекту порівняно з пацієнтами ІВ підгрупи однак достовірної

статистичної відмінності протягом усього періоду стаціонарного лікування встановлено не було ( $p>0,05$ ).

Залежно від розмірів, динаміка загоєння ранових дефектів на фоні відповідного лікування у пацієнтів з ХАН мала наступний вигляд (див. табл. 4.18 та 4.19).

Таблиця 4.18

**Динаміка зменшення площі ХР (см<sup>2</sup>) у пацієнтів з ХАН (n=44) в основній групі**

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
Малі <10 см <sup>2</sup>	7,4±0,6	6,8±0,5	4,8±0,5*	3,2±0,4*	1,1±0,3*	0,7±0,25*	0,4±0,09*
Середні 11-26см <sup>2</sup>	20,5±1,3	19,6±2,1	17,9±1,8	12,4±1,5*	7,2±1,3*	4,3±1,2*	1,9±0,8*
Великі 27-50см <sup>2</sup>	44,5±2,7	42,8±2,7	37,6±2,8	28,2±2,8*	19,6±2,6*	11,7±2,2*	5,2±1,4*
Обширні > 50см <sup>2</sup>	73,3±9,7	67,9±10,1	57,8±9,2	43,6±8,4	28,5±6,6*	18,2±5,4*	7,8±2,5*

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з відповідною підгрупою групи порівняння ( $p<0,05$ ).

Таблиця 4.19

**Динаміка зменшення площі ХР (см<sup>2</sup>) у пацієнтів з ХАН (n=42) у групі порівняння**

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
Малі <10 см <sup>2</sup>	6,5±0,4	6,3±0,4	6,2±0,4*	5,1±0,3*	4,2±0,2*	2,9±0,2*	1,8±0,2*
Середні 11-26см <sup>2</sup>	19,8±1,6	18,6±1,7	17,8±1,6	16,9±1,5*	12,4±1,5*	8,5±1,6*	5,7±1,1*
Великі 27-50см <sup>2</sup>	38,3±2,9	38,1±3,1	37,3±2,8	36,2±2,6*	27,4±2,7*	18,3±2,3*	11,2±1,3*
Обширні > 50см <sup>2</sup>	76,2±10,3	71,9±9,8	66,4±9,3	59,7±8,5	54,6±7,8*	37,4±5,1*	23,3±2,7*

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з відповідною підгрупою основної групи ( $p<0,05$ ).

Як видно з даних таблиць у підгрупі ІА основної групи на момент завершення лікування констатовано зменшення трофічних виразок малих розмірів на 95,6% відносно початкової їх площі, тоді як у ІІА підгрупі площа ранового дефекту малих виразок зменшилася лише на 72,3%. Порівнюючи абсолютні показники площі малих трофічних виразок у відповідні періоди спостереження в даних підгрупах, можна відзначити, що вже на 8 добу площа ранового дефекту в підгрупі ІА була статистично достовірно меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у цей же період у підгрупі ІІА групи порівняння.

Трофічні виразки середніх розмірів у обох підгрупах до 12 доби спостереження зменшувалися без значимих відмінностей, однак на 12 добу площа ранового дефекту в підгрупі ІА основної групи була достовірно меншою ( $p < 0,05$ ) за розміри трофічних виразок у ІІА підгрупі групи порівняння. А на момент закінчення лікування було констатовано зменшення трофічних виразок середніх розмірів у підгрупі ІА основної групи на 90,7%, тоді як у підгрупі ІІА вони зменшилися лише на 71,2%.

Зменшення площі трофічних виразок великих розмірів на момент закінчення лікування в ІА підгрупі склало 88,3%, проти 70,8% ІІА підгрупи групи порівняння. При цьому статистично значимі відмінності при загоюванні ХР були констатовані на 12 добу лікування, площа ранового дефекту виразок великих розмірів в підгрупі ІА основної групи була достовірно меншою ( $p < 0,05$ ) за розміри трофічних виразок у ІІА підгрупі групи порівняння.

При загоюванні обширних ранових дефектів статистично значима відмінність ( $p < 0,05$ ) між підгрупами була виявлена лише на 16 добу стаціонарного лікування про що свідчать дані таблиць 4.18 та 4.19. Зменшення площі цих трофічних виразок на момент закінчення лікування в ІА підгрупі склало 89,4%, тоді як у підгрупі ІІА площа зменшилася лише на 69,4%.



У пацієнтів підгруп з трофічними виразками венозного генезу залежно від розмірів, динаміка загоєння ранових дефектів відображена в таблицях 4.20 та 4.21.

Таблиця 4.20

**Динаміка зменшення площі ХР (см<sup>2</sup>) у пацієнтів з ХВН (n=30) в основній групі**

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
<b>Малі &lt;10 см<sup>2</sup></b>	6,9±0,8	6,3±0,7	5,6±0,7	4,1±0,5	3,4±0,4	2,6±0,4	1,8±0,3
<b>Середні 11-26см<sup>2</sup></b>	22,9±1,7	22,4±1,3	20,6±1,3	17,9±1,1	14,3±1,2	12,4±1,1	8,5±0,8
<b>Великі 27-50см<sup>2</sup></b>	39,7±3,4	37,8±3,6	34,2±3,3	28,4±3,1	22,1±2,9*	17,6±2,7	13,8±2,1
<b>Обширні &gt; 50см<sup>2</sup></b>	79,1	76,5	66,9	55,8	44,3	37,1	31,6

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з відповідною підгрупою групи порівняння (p<0,05).

Таблиця 4.21

**Динаміка зменшення площі ХР (см<sup>2</sup>) у пацієнтів з ХВН (n=31) у групі порівняння**

Доба спостереження	До лікування	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба	Закінчення лікування
<b>Малі &lt;10 см<sup>2</sup></b>	7,1±0,8	6,8±0,7	6,1±0,7	5,3±0,6	4,4±0,5	3,5±0,5	2,1±0,4
<b>Середні 11-26см<sup>2</sup></b>	24,2±2,9	23,4±2,5	21,5±2,2	17,3±2,0	14,9±1,8	12,7±1,5	9,4±1,3
<b>Великі 27-50см<sup>2</sup></b>	41,2±3,7	39,6±3,5	36,8±3,2	31,2±3,1	25,7±2,8	18,9±2,2	15,7±1,6
<b>Обширні &gt; 50см<sup>2</sup></b>	74,5	72,9	68,1	59,1	47,2	40,6	32,3

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з відповідною підгрупою основної групи (p<0,05).

З наведених даних видно, що динаміка загоєння ХР при ХВН, у пацієнтів обох підгруп, незалежно від розмірів дефекту, достовірної

статистичної різниці в усіх періодах спостереження не мала ( $p>0,05$ ). При цьому зменшення площі ранового дефекту малих ХР в підгрупі ІВ та ІІВ відмічено на рівні 73,9% та 70,4% відповідно; ХР середніх розмірів у підгрупі ІВ зменшилися на 62,9%, а у підгрупі ІІВ – на 61,2%; зменшення площі ХР великих розмірів у підгрупі ІВ та ІІВ відмічено на 65,2% та 61,9% відповідно; обширні ранові дефекти у підгрупі ІВ основної групи зменшилися на 60,1%, а у підгрупі ІІВ – на 56,6%.

Порівняння ефективності лікування ХР у пацієнтів основної групи та групи порівняння відображено в табл. 4.22.

Таблиця 4.22

**Оцінка ефективності лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння**

Результат лікування	Основна група, n=74				Група порівняння, n=73			
	Підгрупа ІА n=44		Підгрупа ІВ n=30		Підгрупа ІІА n=42		Підгрупа ІІВ n=31	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Повне загоєння рани, «а»	24	54,5	6	20,0	10	23,8	3	9,7
Зменшення площі на 70% і більше, «в»	13	29,6	9	30,0	15	35,7	8	25,8
Зменшення площі на 50 – 69%, «с»	5	11,4	11	36,7	10	23,8	14	45,1
Зменшення площі на 30 – 49%, «d»	2	4,5	4	13,3	5	11,9	4	12,9
Зменшення площі менше, ніж на 30%, «е»	0	0	0	0	2	4,8	2	6,5

З таблиці бачимо, що у ІА підгрупі основної групи добрий результат лікування мали 37 (84,1%) пацієнтів, в підгрупі ІІА повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше мали лише 25 (56,6%) пацієнтів, що мало статистично значиму відмінність ( $p<0,05$ ); тоді як зменшення площі ранового дефекту на 49% або менше в підгрупі ІА мали лише 2 (4,5%) пацієнти проти

7 (16,7%) пацієнтів підгрупи ПА, що також було статистично значимим ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХР венозної етіології добрий результат лікування відмічено у 15 (50%) хворих основної групи та у 11 (35,5%) пацієнтів групи порівняння, незадовільні результати констатовано у 4 (13,3%) пацієнтів та 6 (19,4%) пацієнтів відповідно, однак статистично значимої відмінності ( $p > 0,05$ ) ці показники не мали.

Відстежити віддалені результати лікування ХР протягом 1 року вдалося у 52 (35,4%) пацієнта: з них було 28 (19%) пацієнтів основної групи та 24 (16,3%) хворих групи порівняння. При цьому рецидив ХР було констатовано у 6 (21,4%) пацієнтів основної групи. Рецидив ХР спостерігався здебільшого у пацієнтів на фоні ХВН – 4 випадків, яким не було проведено корекції венозного рефлюксу з системи глибоких вен; на фоні ХАН рецидив ХР було констатовано у 2 хворих. У пацієнтів групи порівняння повторну появу ХР відмічено у 8 (33,3%) випадках, при цьому на фоні ХВН рецидив було констатовано у 5 хворих, а у 3 випадках причиною рецидиву ХР була ХАН. Зважаючи на малу кількість пацієнтів у яких вдалося відстежити віддалені результати застосованих лікувальних заходів, на нашу думку їх оцінка буде некоректною.

Отже, при дослідженні планіметричних показників загоєння ХР у пацієнтів основної групи, яким загальноприйняті лікувальні заходи доповнювали місцевим застосуванням PRP-терапії, площа ранових дефектів у ІА підгрупі статистично значимо зменшувалася починаючи з 8 доби, тоді як у підгрупі ПА групи порівняння площа ранових дефектів статистично значимо зменшувалася лише на 12 добу порівняно з площею ХР до початку лікування. У пацієнтів ІВ підгрупи суттєвої відмінності з підгрупою ІІВ в процесах репарації ХР встановлено не було. При оцінці ефективності лікування також маємо кращі показники у пацієнтів ІА підгрупи, де повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше було констатовано у 84,1% випадків, тоді як у групі порівняння повного або значного загоєння ХР вдалося досягти лише у 56,6% пацієнтів підгрупи ПА. В свою чергу у

пацієнтів з ХР на фоні венозної недостатності ефективність лікування залишилася низькою та склала 50% у ІВ підгрупі та 35,5% у пацієнтів підгрупи ІІВ.

#### **4.4 Застосування аутодермопластики у пацієнтів з ХР основної групи та групи порівняння**

Вивчаючи проблему поширених дефектів м'яких тканин різного генезу, в т.ч. проблему загоєння ХР, не можна оминати провідну роль відновлювальних шкірно-пластичних втручань. Насьогодні є загальновизнаним твердження, що комплекс лікувальних заходів у пацієнтів з поширеними дефектами шкіри обов'язково передбачає проведення оперативних втручань із заміщенням дефекту шкірою власного походження – атодермотрансплантатом.

Існує велика кількість запропонованих методик таких втручань та їхніх модифікацій, які можна розподілити на 2 основних типа: методики пластики із застосуванням повношарового шкірного-жирового клаптя та аутодермопластику вільним клаптем [7, 31, 83, 86].

Перший тип пластики дозволяє повноцінно відновити дефект покривних тканин і звичайно має перевагу. Насьогодні, використання мікрохірургічної техніки дозволяє виконувати вільні пересадки комплексів тканин у будь-яку ділянку тіла.

До складностей і недоліків операцій такого типу відносяться їхня технічна складність, велика тривалість, значна травматичність та крововтрата, тривала анестезія, необхідність наявності мікрохірургічного інструментарію та володіння мікрохірургічною технікою. Частота післяопераційних ускладнень (переважно – гострі ішемічні порушення

пересаджених комплексів) досягає понад 30%. Все перераховане вище значно обмежує застосування даних методик [5, 7, 27, 83, 86].

Доступною альтернативою є використання методу аутодермопластики розщепленим клаптом. Методика, історія якої налічує близько 150 років, і сьогодні не втратила своєї актуальності і є широко розповсюдженою. Використання дерматомів дозволяє визначати товщину та ширину аутотрансплантату. Для трофіки донорського пересаджуваного аутодемотрансплантату, який складається з шару епідермісу та частини сосочкового шару, достатньою є дифузія поживних речовин з реципієнтної поверхні рани [5, 31, 81, 86].

Методика лікування поширених дефектів покривних тканин АДП є технічно та економічно доступною, але частота ускладнень залишається на сталому, відносно високому рівні та, за різними даними, досягає 20-35%. Існують декілька класифікацій післяопераційних ускладнень АДП. Найчастіше застосовується термін «лізис», який, на нашу думку, є доволі умовним. Під поняттям «лізис», яке використовується у реконструктивній хірургії покривних тканин для оцінки ефективності виконаного втручання, розуміють змертвіння, відторгнення, деградацію, загибель, розплавлення, нагноєння трансплантату. Отже, поняття «лізис» є протилежним поняттю «приживлення». Загальними ознаками лізису є оголення або тенденція до оголення вже закритих ран, що вимагає подальшого тривалого консервативного лікування в ділянці пластики та/або повторного оперативного втручання. Спільні ознаки мають також скорочення та зміщення трансплантату [5, 7].

Маркерами клінічної ефективності АДП є відсоток площі пересадженого лоскута, який прижився; частота післяопераційних ранових ускладнень; час, потрібний для повного загоєння ХР. Приживлення аутотрансплантату клінічно визначається за такими ознаками: колір клаптя, ступінь і характер ексудації, ступінь фіксації клаптя.

На думку науковців, результат АДП вважається добрим, коли відбувається повне приживлення трансплантату (площа якого складає понад 90%), а в подальшому спостерігається повна епітелізація рани.

Якщо даний показник становить 60-90%, це оцінюється як часткове приживлення. Подальше самостійне загоєння рани шляхом епітелізації вважається задовільним результатом АДП.

Приживлення пересадженого трансплантату менш ніж 50-60% є незадовільним результатом.

Метод закриття ранового дефекту за допомогою АДП розщепленим перфорованим клаптем використовувався у 26 хворих основної групи та у 23 пацієнтів групи порівняння. Середній вік пацієнтів склав  $51,4 \pm 3,4$  та  $57,2 \pm 3,3$  років відповідно. Площа ранового дефекту перед АДП склала в основній групі  $45,5 \pm 8,4$  см<sup>2</sup>, в групі порівняння –  $43,4 \pm 7,8$  см<sup>2</sup>. За локалізацією переважали ХР гомілок та стоп – 44 (89,79%), в основній групі – 23 пацієнти (88,46%), в групі порівняння 21 пацієнт (91,3%). За вказаними параметрами досліджувані групи були співставимі ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.27).

Таблиця 4.23

**Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за віком, статтю, площею  
ранового дефекту**

Ознака	Основна група, (n=26)		Група порівняння, (n=23)	
	Підгрупа ІА (n=14)	Підгрупа ІВ (n=12)	Підгрупа ІІА (n=12)	Підгрупа ІІВ (n=11)
<b>Вік (роки)</b>	54,8±4,2	49±5,5	62,3±4,5	59,4±5,2
<b>Стать (ч/ж)</b>	8/6	5/7	4/8	3/8
<b>Площа ХР (см<sup>2</sup>)</b>	46,4±4,2	33,8±3,7	50,2±4,6	37,2±3,9

Безумовно, блискуче виконане з технічної точки зору оперативне втручання (АДП) не гарантує відсутність післяопераційних ускладнень та повне приживлення аутотрансплантату. Багато в чому, успіх АДП залежить від оптимально визначеного строку операції. З точки зору фазності ранового процесу найсприятливішою є друга фаза ранового процесу, для якої є характерним зниження запальних та активація регенеративних процесів, під час яких з'являється грануляційна тканина та відновлюється периферичний кровоток. Готовність реципієнтної зони до аутопластики визначається, як за допомогою клінічної візуальної оцінки стану ХР, яка, звичайно, містить елемент суб'єктивізму, так і за допомогою об'єктивних маркерів процесу ранової регенерації, які визначають подальший прогноз результатів лікування.

Клінічними візуальними критеріями до виконання АДП в нашому дослідженні слугували:

- площа ранового дефекту понад 15 см<sup>2</sup>;
- наявність «чистої» гранулюючої рани без некротичних тканин, вираженої серозної та гнійної ексудації та з наявністю яскравих «соковитих» грануляцій;
- поява крайової епітелізації по периметру ранового дефекту;
- висока адгезивність рани.

Для об'єктивної оцінки стану регенеративних процесів нами використовувалось морфологічне дослідження, а саме аналіз цитограм. Критерієм готовності реципієнтної рани до аутопластики була стійка позитивна динаміка цитологічної картини рани, яку характеризувала зміна дегенеративно-запального типу цитограми на запально-регенеративний, регенеративно-запальний та регенеративний типи цитограми (IV, V, VI типи).

Наступним чинником, який визначав результат АДП, був інфекційний фактор. Безумовно надмірна мікробна контамінація та інвазія мікроорганізмів в товщу грануляційної тканини може призводити до

невдалих результатів. За більшістю даних, межою допустимого мікробного забруднення є рівень -  $10^3$  на 100 лейкоцитів

В літературі в якості критеріїв готовності рани до АДП та прогнозу результату описано використання показників вільнорадикального окислення, параметрів адаптивної імунної відповіді (визначання CD3+, CD4+, CD8+ CD18+-клітин, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, CD19+, IgG, IgM, IgA), але внаслідок високої вартості та технічних складнощів ці методи не знайшли широкого діагностичного застосування в клінічній практиці.

Отже, комплексна оцінка та клінічна інтерпретація вищеперерахованих методів дозволила нам визначити ступінь готовності ХР до АДП та спрогнозувати покращення післяопераційних результатів.

Середній термін підготовки ХР до АДП (при визначенні описаних вище прогностичних критеріїв) в основній групі склав 9,5 діб, в групі порівняння – 14,2 доби ( $p < 0,05$ ). Тобто, при використанні в комплексі заходів підготовки рани до АДП методу PRP-терапії, термін скоротився в 1,49 рази по відношенню до пацієнтів, які отримували стандартне лікування. На застосований спосіб передопераційної підготовки до аутодермопластики при лікуванні хронічних ран отримано патент України на корисну модель №127610.

АДП виконувалась розщепленим перфорованим клаптом за методикою Тирша. Для взяття трансплантату застосовували електричний дерматом. Вільний шкірний клапоть забирався з передньо-зовнішньої поверхні стегна. При локалізації ХР на гомілці, донорська ділянка шкіри стегна відповідала стороні ураження гомілки (права гомілка – праве стегно). Забір аутоотрансплантату проводився під місцевою інфільтраційною анестезією.





**Рис. 4.6** Пацієнт В., 58 років. Етап операції: забір донорського клаптя шкіри електричним дерматомом.

Враховуючи рекомендації та дані медичної літератури, товщина аутодермотрансплантату в нашому дослідженні складала 0,3-0,4 мм, що забезпечує задовільні результати щодо лізису та відторгнення клаптя та уникає надмірної травматизації донорської ділянки. При виконанні АДП в ділянках з програмованими підвищеними навантаженнями (кістки, суглоби, опорні або контактні поверхні) товщина трансплантату складала 0,5-0,6 мм.

Зазначимо, що з точки зору пластичної хірургії дуже важливим моментом є відповідність розташування перфорацій-насічок за ходом силових ліній. Це дозволяє покращити косметичний ефект, запобігати формуванню грубих рубців, а також знижує частоту рецидивів виникнення дефектів. Отже, аутотрансплантати перфоровались за допомогою скальпелю за ходом силових ліній Лангерса. Коефіцієнт перфорації складав 1:1 – 1:3.

Перфорації забезпечували щільний контакт аутодермотрансплантату із рановою поверхнею та сприяли адекватному відтоку ранового ексудату.



**Рис. 4.7** Етап операції: підготовка аутотрансплантата до пересадки на реципієнтну поверхню.

Розщеплений шкірний клапоть поміщався на область дефекту, фіксувався в одній зі своїх точок і розправлявся анатомічним пінцетом по всій площині дефекту. Дотримувалось збереження орієнтації дистальної та проксимальної частин аутодермотрансплантату при розміщенні його на реципієнтній поверхні. Краї пересадженого аутотрансплантату фіксувались рідкими вузловими швами до країв реципієнтної поверхні. На ранову поверхню накладали губку «Метуракол» (яка має анаболічну активність, гемопоетичну, лейкопоетичну, імуностимулюючу, протизапальну дію, нормалізує нуклеїновий обмін, прискорює процеси клітинної регенерації в ранах, прискорюючи зростання грануляційної тканини та епітелізацію. При накладенні на рану губка щільно прилягає до її поверхні, вбирає ранові виділення, набухає і поступово лізується).

При виконанні оперативного втручання вважали неприпустимим та уникали загортання країв клаптя, укладання клаптя вниз епідермісом, укладання клаптя з перекриванням країв «внахльост», надмірного натягіння трансплантату, великих проміжків між трансплантатами.

Якщо рецесійна зона була розташована у функціонально активній ділянці, додатково використовували адекватне позиціювання та іммобілізацію кінцівки.



**Рис. 4.8** Пацієнт В., 58 років. Імплантація донорського клаптя шкіри на рецесійну поверхню.

У пацієнтів основної групи операція АДП додатково доповнювалась застосуванням аутологічної PRP, яку отримували за описаною вище в попередніх розділах методикою. При цьому отриману плазму поділяли на 2 рівні частини, перша з яких прикладалась у вигляді аплікації на ранову поверхню підготовлену до пересадки, другу вводили шляхом ін'єкцій в навколишні тканини по периферії рани (від 10 до 20 ін'єкцій по 0,1 мл) безпосередньо перед накладанням асептичної пов'язки. Відстань між місцями ін'єкцій складала 1 см. Даний спосіб застосовується у 100% пацієнтів основної групи. На спосіб отримано патент України на корисну модель №127656.

В післяопераційному періоді пацієнтам обох груп призначались знеболюючі препарати, продовжувалось призначення антибактеріальних засобів, вазоактивних препаратів, дезагрегантів.

Однією із причин ускладнень АДП є зміщення клаптя під час перев'язки, тому перша зміна пов'язки з метою уникнення цього виконувалась нами на 3 – 4 післяопераційну добу. Перші результати пластики оцінювались на 10 добу після операції.

При виконанні АДП післяопераційних ранових ускладнень з боку донорської рани у пацієнтів обох досліджуваних груп не спостерігалось.

У підгрупі ІА основної групи повне приживлення аутоотрансплантату (площа приживлення понад 90%) спостерігалось у 78,6% випадків (у 11 з 14 пацієнтів), що трактувалось як добрий результат. Ускладнення (лізис аутоотрансплантату, крайові некрози, площа приживлення – 60 – 90%) спостерігались відповідно у 3 пацієнтів – 21,4%. Випадків повного відторгнення, тотального лізису клаптя (незадовільних результатів) у даній підгрупі ми не спостерігали.

В групі порівняння, підгрупі ІІА повне приживлення клаптя ми спостерігали у 66,6% випадків (у 8 з 12 пацієнтів). Задовільні результати (частковий лізис клаптя до 40% його площі) спостерігались відповідно у 2 (16,7%) пацієнтів. У 2 (16,7%) випадках відбулось масивне (понад 60% площі) відторгнення аутоотрансплантату.

У підгрупі ІВ, основної групи, повне приживлення аутоотрансплантату спостерігалось у 75% випадків (у 9 з 12 пацієнтів). Ускладнення спостерігались відповідно у 3 пацієнтів – 25%. Структура ускладнень виглядала таким чином: 1 (8,3%) випадок – тотальне відторгнення аутоотрансплантату (незадовільний результат), у 2 (16,7%) випадках – частковий лізис клаптя (приживлення 60 – 90%, задовільний результат).

У підгрупі ІІВ групи порівняння, повне приживлення аутоотрансплантату констатовано у 45,5% випадків (5 пацієнтів з 11). Серед ускладнень у 4 (36,4%) випадках спостерігався частковий лізис клаптя

(задовільний результат), та у 2 (18,1%) пацієнтів результат був незадовільним, відбулось тотальне відторгнення аутотрансплантату.

Результати АДП представлені в таблиці 4.24.

*Таблиця 4.24*

**Порівняння результатів АДП у пацієнтів основної групи та групи порівняння**

Результати АДП	Основна група, (n=26)		Група порівняння, (n=23)	
	Підгрупа ІА (n=14)	Підгрупа ІВ (n=12)	Підгрупа ІІА (n=12)	Підгрупа ІІВ (n=11)
<b>Добрі</b>	11 (78,6%)	9 (75%)	8 (66,6%)	5 (45,5%)
<b>Задовільні</b>	3 (21,4%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	4 (36,4%)
<b>Незадовільні</b>	0	1 (8,3%)	2 (16,7%)	2 (18,1%)

Оцінка результатів, яка відбувалася після 10 доби, передбачала визначення площі аутотрансплантату що прижився, та його відношення у відсотках до загальної площі пересаженого аутотрансплантату, та проводилося аналогічно визначенню площі ранових дефектів з застосуванням програми «LesionMeter» v.1.0.7. Приживлення аутотрансплантату клінічно визначалось за такими ознаками: колір клаптя подібний до фізіологічного, відсутність або мінімальний характер ексудації, клапоть добре фіксований по всій площі.

В основній групі відсоток площі аутотрансплантату, що прижився, склав  $89,04\% \pm 3,8$ , в групі порівняння  $75,43 \pm 6,8$ , що на 13,61% більше ( $p < 0,05$ ).

При спостереженні за результатами протягом 1 року в групах ІВ та ІІВ у пацієнтів з добрими та задовільними результатами рецидив трофічної

виразки спостерігався у 2 з 11 випадків (18,2%) та у 3 з 9 випадків (33,3%) відповідно.

Терміни загоєння та епітелізації донорської рани у пацієнтів обох досліджуваних груп були співставимі ( $p > 0,05$ ), та складали від 15 до 20 діб.

Терміни стаціонарного лікування після АДП в основній групі склали в середньому  $13,2 \pm 2,7$  доби, в групі порівняння –  $19,6 \pm 3,1$  доби, що мало статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ). Для повного загоєння ХР у пацієнтів основної групи знадобився  $25,6 \pm 3,7$  день, в групі порівняння цей показник склав  $39,2 \pm 4,2$  днів ( $p < 0,05$ ). Застосування PRP-терапії дозволило скоротити післяопераційний ліжкодень після АДП в 1,48 рази, а термін поної епітелізації ХР в 1,53 рази.

Отже, ретельне дотримання описаних вище критеріїв вибору строку виконання втручання по закриттю ХР розщепленим клаптом та технічних принципів операції дозволяє в переважній більшості випадків досягти добрих та задовільних результатів приживлення трансплантату.

Аналіз результатів показав також залежність останніх від локалізації ХР. Найкращий результат спостерігався при локалізації рецедивної зони на м'язовому масиві. Навпаки, закриття рани в зоні крупних суглобів, на контактних або опорних поверхнях, частіше супроводжувалось незадовільними результатами, а в подальшому утворенням рецидивів та рубцевих деформацій

Висока частота рецидивів трофічних виразок в групі пацієнтів з ХР венозного генезу та гірші, порівняно з іншими групами, результати АДП, доводять, що навіть вдале загоєння ранового дефекту без корекції венозної гіпертензії приречене на невдачу. Основним патогенетичним чинником флебогіпертензії є горизонтальний рефлюкс крові через неспроможність перфорантних вен, та (в меншому ступеню) через недовідність клапанів підшкірних вен. Отже, є необхідною подальша її (флебогіпертензії) оперативна корекція, яка передбачає диссекцію неспроможних перфорантних вен.

Відомо, що наявність відкритої трофічної виразки з ознаками інфікування у пацієнтів з ХВН є одним з відносних протипоказань до проведення коригуючих оперативних втручань на венозній системі. Але можливість закрити хронічний рановий дефект (навіть тимчасово), закрити вхідні ворота для інфекції, створити умови для виконання оперативної корекції венозного кровотоку під час періоду ремісії.

Таким чином, не дивлячись на велику кількість сучасних методик лікування ХР, аутодермопластика залишається «золотим стандартом» повноцінного відновлення шкірного покриву з високою частотою приживлення клаптя.

Результати відновлювальних втручань не завжди є задовільними. Важливу роль в успіху АДП відіграють ретельна передопераційна підготовка ранового дефекту, яка спрямована на стимуляцію утворення грануляційної тканини та епітелізації, зменшення мікробної контамінації до прийняттого рівня, компенсацію супутньої соматичної патології. Вибір термінів відновлювального втручання вимагає чіткого дотримання маркерів готовності реципієнтної ділянки.

Передопераційне лікування ХР, яке додатково включає запропонований комплекс стимулюючих заходів PRP-терапії, та комбіноване використання АДП та PRP-терапії під час оперативного відновлювального втручання є клінічно ефективним. Застосований метод дозволив статистично значимо покращити результати лікування пацієнтів з ХР: скоротити термін передопераційної підготовки, скоротити терміни післяопераційного стаціонарного лікування, скоротити терміни повного загоєння ранового дефекту, знизити частоту післяопераційних ускладнень у вигляді незадовільних результатів АДП, зменшити кількість рецидивів.

Отже, застосування в запропонованому комплексі лікувальних заходів PRP-терапії дозволяє нам назвати цей метод патогенетичним, оскільки в процес залучаються природні фактори росту тромбоцитів, тим самим стимулюється ангіогенез та загоєння ХР. Запропонована методика сприяє

швидкому загоєнню поширених ХР, дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів, а також є економічно доступною.

Узагальнюючи отримані результати відображені в даному розділі бачимо, що при дослідженні показників загоєння ХР у пацієнтів досліджуваних груп добрі результати лікування констатовано у 52 (70,3%) пацієнтів основної групи та у 36 (49,3%) пацієнтів групи порівняння, тоді, як у 6 (8,1%) пацієнтів основної групи та у 13 (17,8%) хворих групи порівняння застосовані лікувальні схеми не мали суттєвого ефекту, а результати лікування були розцінені, як незадовільні. При цьому дослідження планіметричних показників загоєння ХР на фоні PRP-терапії, у підгрупі ІА статистично значимо зменшувалася ( $p < 0,05$ ) на 8 добу, тоді як у підгрупі ІА – лише на 12 добу порівняно з площею ХР до початку лікування. У пацієнтів ІВ підгрупи статистично значимої відмінності з підгрупою ІІВ в процесах репарації не було ( $p > 0,05$ ). При оцінці ефективності лікування також маємо кращі показники у пацієнтів ІА підгрупи, де повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше було констатовано у 84,1% випадків, тоді як у групі порівняння повного або значного загоєння ХР вдалося досягти лише у 56,6% пацієнтів підгрупи ІА, що також мало статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ). В свою чергу у пацієнтів з ХР на фоні венозної недостатності ефективність лікування залишилася низькою та склала 50% у ІВ підгрупі та 35,5% у пацієнтів підгрупи ІІВ, що не мало статистично значимої відмінності ( $p > 0,05$ ). Застосування в запропонованому комплексі лікувальних заходів PRP-терапії дозволяє нам назвати цей метод патогенетичним, оскільки в процес залучаються природні фактори росту тромбоцитів, тим самим стимулюється ангіогенез та загоєння ХР. Запропонована методика сприяє швидкому загоєнню поширених ХР, дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів, а також є економічно доступною.



## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед поширених хірургічних захворювань особливе місце займають так звані хронічні рани (ХР). Цим терміном об'єднують групу ускладнених ран хірургічного походження, а також пролежні, нориці, виразки тощо [1, 59, 69, 76, 85, 103].

Єдиного визначення поняття «хронічна рана» до тепер не існує. Різні автори хронічною вважають рану, що існує понад 4-8 тижнів, без ознак активного загоєння, за винятком великих ранових дефектів з ознаками активної репарації. Відповідно до визначення спеціального засідання Європейського товариства репарації тканин (Cardiff, Wales, вересень 1996), «...хронічною слід вважати рану, що не загоїлась протягом періоду, який є нормою для ран подібного типу або локалізації...» [15, 142, 171].

Вважається, що головною причиною виникнення ХР є порушення трофіки тканин, пов'язане з погіршенням венозного або артеріального кровообігу. Виходячи з цього, найбільш логічним у лікуванні даних станів вважається корекція судинних розладів [34, 78, 88, 94, 102, 109]. Таких хворих в переважній більшості госпіталізують в загальнохірургічні відділення, де, на жаль, виконати кваліфіковану корекцію судинних розладів, не завжди є можливим.

Кількість хворих з даною патологією залишається як і раніше значною і за останній час має неухильну тенденцію до збільшення за рахунок наслідків несвоєчасного звернення за медичною допомогою та ускладненими формами захворювань, а також за рахунок пацієнтів з гострими запальними захворюваннями у яких не можливо провести своєчасну і повноцінну медикаментозну профілактику гнійних ускладнень. Також значну роль відіграє зростання кількості хворих похилого та старечого віку.

Не зважаючи на досягнення сучасної медицини, результати лікування ХР до теперішнього часу залишаються незадовільними [1, 15, 21, 53, 93, 137, 153], а частота рецидивів є значною [9, 106].

Проблема дослідження і розробки нових доступних і високоефективних препаратів і способів лікування ХР, як і раніше, залишається актуальним завданням. Одним з перспективних напрямків є розробка заходів клітинної терапії, що мають позитивний вплив на процес ранозагоєння [18, 26, 54, 70, 201].

Використанню різних ангіогенних факторів росту в якості непрямих методів реваскуляризації на сьогоднішній день приділяється все більша увага в зв'язку з інтенсивним процесом вивчення ангіогенезу в ішемізованих тканинах.

В останній час активно обговорюється застосування АПЗТ для місцевої терапії різних патологічних станів. Існує низка досліджень з вивчення властивостей PRP [119, 130, 151, 185, 192]. Доведено позитивні ефекти застосування АПЗТ в щелепно-лицевій хірургії, комбустіології, судинній хірургії та інших галузях медицини [17, 99, 125, 135, 147, 154, 163, 164, 165, 167, 194, 197, 205, 208, 210]. Але робіт, що переконливо свідчать про ефективне застосування PRP для лікування пацієнтів з ХР доволі мало, що спонукає до подальшого вивчення цього перспективного методу лікування даної категорії пацієнтів. Вищевикладене визначило мету і завдання цього дослідження.

Мета роботи полягала в підвищенні ефективності комплексного лікування хворих із хронічними ранами на основі розробки та впровадження методики із використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. *Вивчити стан клітинних компонентів, мікробіологічного пейзажу в рановому дефекті при хронічній артеріальній та венозній недостатності.*

2. Вивчити динаміку змін стану цитологічної картини, процесів фагоцитозу хронічної рани під впливом PRP-терапії у пацієнтів на хронічну артеріальну і венозну патологію.
3. Провести планіметричний аналіз ран та порівняти динаміку їх загоєння при використанні PRP-терапії у пацієнтів досліджуваних груп.
4. Вивчити та провести порівняльний аналіз репаративної регенерації реципієнтної рани до аутопластичних операції під впливом PRP-терапії.
5. На підставі отриманих даних патогенетично обґрунтувати доцільність впровадження в клінічну практику методики лікування хворих на хронічні рани з використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

В основу дисертаційного дослідження покладено порівняльний аналіз безпосередніх результатів лікування 147 пацієнтів з хронічними ранами судинного генезу, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в період з 2011 по 2017 рік на базі хірургічного відділення 1-ї міської клінічної лікарні міста Полтави. Групу порівняння скли 73 пацієнти з ХР, що лікувалися за традиційними підходами в системній та місцевій терапії. Основну групу склали 74 хворих з ХР, у яких загальноприйнята лікувальна схема була доповнена запропонованою методикою місцевого лікування з застосуванням PRP-терапії.

Залежно від етіології ХР пацієнти в кожній групі були розподілені на підгрупи: підгрупа А – пацієнти з ХР на фоні ХАН (підгрупа ІА – 44 хворих та підгрупа ІІА – 42 пацієнти), підгрупа В – пацієнти з ХР на фоні ХВН (підгрупа ІВ – 30 хворих та підгрупа ІІВ – 31 пацієнт).

Обидві групи були репрезентативні за гендерними та віковими ознаками. Середній вік в основній групі складав  $49,5 \pm 0,3$  років, в групі порівняння –  $51,2 \pm 0,4$  років.

У пацієнтів основної групи з ХАН ХР локалізувалися: 7 (36,8%) хворих – виразки в ділянці підошви; 9 (47,4%) – виразки в ділянці дистальних фаланг; 3 (15,8%) – інше розміщення виразкового процесу. У пацієнтів групи порівняння ХР у 6 (33,3%) хворих – ХР, в ділянці підошви; 8 (44,4%) хворих – ХР в ділянці дистальних фаланг; 4 (22,3%) хворих – інше розміщення ранового процесу.

У пацієнтів з СДС ХР мали наступну локалізацію: в основній групі 9 (52,9%) хворих з дефектами в ділянці підошви; 3 (17,6%) хворих – в ділянці дистальних фаланг; 5 (29,4%) хворих – інше розміщення процесу. У групі порівняння у 11 (55%) хворих – в ділянці підошви; у 5 (25%) – виразки в ділянці дистальних фаланг; у 4 (20%) пацієнтів – інше розміщення ХР. Тривалість виразкового процесу в обох досліджуваних групах на догоспітальному етапі складала від 6-ти тижнів до 10 місяців. Площа трофічних виразок у пацієнтів ІА підгруп варіювалася від 6 см<sup>2</sup> до 56 см<sup>2</sup>.

Пацієнти підгрупи ІВ за етіологічними факторами розподілялись таким чином: 9 (30%) – ХР, пов'язані з варикозною хворобою нижніх кінцівок; 17 (57,6%) – ХР при ПТФС; 1 (3,3%) – синдром Кліппель-Треноне; 1 (3,3%) – синдром Парку-Вебера-Рубашова; 2 (6,6%) – інші.

Пацієнти підгрупи ІІВ за етіологічними факторами розподілялись таким чином: 10 (32,3%) – ХР, пов'язані з варикозною хворобою нижніх кінцівок; 20 (64,5%) – ХР при ПТФС; 1 (3,2%) – інші.

Тривалість виразкового процесу у хворих з ХР при ХВН ІВ підгрупи становила від 5 місяців до 4,8 років. У 15 (50%) хворих був наявний 1 виразковий дефект, у 11 (36,7%) – 2 і більше, у 4 (13,3%) спостерігалось двобічне ураження нижніх кінцівок. Виразки характеризувались нерівними краями. Розміри варіювались від 6 см<sup>2</sup> до 92 см<sup>2</sup>. Тривалість ранового процесу у хворих з ХР при ХВН ІІВ підгрупи становила від 4 місяців до 5,5 років. Всі ХР у пацієнтів обох підгруп були розташовані в нижній третині гомілки в парагомільковій ділянці. Виразки характеризувались нерівними краями. Розміри варіювались від 7 см<sup>2</sup> до 88 см<sup>2</sup>.

Усі хворі досліджуваних груп на до госпітальному етапі були консультовані ангіохірургом, отримували амбулаторне хірургічне лікування, а у випадках довготривалого ранового анамнезу курси лікування в умовах загально хірургічного стаціонару.

Лікування пацієнтів з підгрупи А з ЦД супроводжувалось корекцією гіперглікемії пероральними цукрознижуючими препаратами і інсулінами різної тривалості дії. Також проводилася корекція наявних нейро- та ангіопатичних порушень. Пацієнти обох груп з ХАН отримували вітаміни групи В, спазмолітини; пацієнтам з вираженим нейропатичним больовим синдромом призначалися трициклічні антидепресанти. Згідно до існуючих на даний час стандартів, допомога пацієнтам з нейропатичною формою ЦД складається з оптимального вибору вуглеводного обміну, використання інгібіторів АПФ, глікозаміногліканів, корекції дисліпідемії, використання препаратів тіоктової кислоти, протисудомних препаратів, симптоматичної терапії больового синдрому з використанням НПЗП анальгетиків. При ішемічній і нейроішемічній формах ЦД виконувалася медикаментозна корекція ішемії кінцівки з застосуванням реологічних розчинів, дезагрегантів, простагландинів Е1, багатокомпонентного поліфункціонального препарату Реосорбілакт.

Лікування пацієнтів підгрупи В з трофічними виразками при ХВН на догоспітальному етапі проводилося в об'ємі місцевої терапії у вигляді волого-висихаючих пов'язок з водним антисептичним розчином, пов'язками різних фірм виробників. Проводились курси різноманітних фізіотерапевтичних процедур. Більшість хворих обох досліджуваних груп (86,3%) до включення в дослідження регулярно приймали рекомендовані лікарські препарати – флеботоніки, антибіотики, препарати тіоктової кислоти, вітаміни, дезагреганти та інші. Пацієнти обох досліджуваних груп, суб'єктивного покращення стану після проведеного лікування не відмічали, також не спостерігали зменшення площі виразок. Усім хворим з ХР при ХВН проводилась компресія еластичним трикотажем. Використовувався трикотаж

2-го (23 – 32 мм.рт.ст.) та 3-го класу компресії (33 – 46 мм. рт.ст), переважно в денний час. Для корекції порушень флебогемодинаміки призначались системні флебопротектори.

Усім пацієнтам, включеним в основну групу і групу порівняння, при госпіталізації проводили місцеве лікування ХР традиційним способом, який включав хірургічну обробку ранового дефекту. Також для обробки поверхні рани місцево використовували різні антисептики. Ними зрошували поверхню рани під час оперативного втручання або при щоденних перев'язках.

Хворим основної групи лікування доповнювалося заходами PRP-терапії. Обов'язковим критерієм можливості застосування АПЗТ при лікуванні ХР вважали нормальні фізіологічні показники тромбоцитів в крові пацієнтів основної групи. Застосовували наступну методику отримання АПЗТ: забір крові проводили з периферичної вени пацієнта в 2 спеціальні стерильні гепаринізовані пробірки, по 8 мл кожна, вміст гепарину, в яких складала 14-20 одиниць на 1мл крові. Після заповнення пробірки її ретельно перемішували. Далі кров центрифугувалась на центрифугузі, протягом 15 хв при частоті обертання 2250 об/хв. В результаті обертання кров в пробірках поділялась на 2 шари: верхній мутний шар – плазма збагачена тромбоцитами, нижній – еритроцити та лейкоцити з незначною домішкою тромбоцитів, які знаходилися зверху. З пробірки за допомогою спеціального дозатора забирався шар плазми багатий тромбоцитами (близько 4 мл). Далі отриману АПЗТ набирали в шприц і ін'єкували рану по периферії (до 15 ін'єкцій по 0,5 мл). Інтервал між місцем ін'єкції складав 1 см. Частина АПЗТ, що залишилася у вигляді аплікації прикладали на рановий дефект і закривали сухою стерильною пов'язкою на 24 год. Маніпуляції проводилися кожен 2-й день, курсом від 6 до 9 процедур.

Антибактеріальні препарати призначали з першого дня госпіталізації відповідно до загальноприйнятих схем. Найбільш часто призначали фторхінолони та цефалоспорины III покоління (80,3%). З числа інших антибіотиків призначали аміноглікозиди.

Пацієнти, які мали супутню соматичну патологію, при необхідності паралельно отримували відповідне терапевтичне лікування, спрямоване на корекцію наявної дисфункції основних життєво важливих органів і систем.

Усіх хворих, включених в клінічне дослідження в повному об'ємі обстежено клінічно, лабораторно та інструментально. При опитуванні хворого з'ясовували характер больового синдрому, наявність виділень із рани тощо. Збирали анамнез життя. Фізикальне обстеження проводили за загальноприйнятою схемою.

Всім пацієнтам досліджували параметри загальноклінічних та біохімічних лабораторних досліджень.

Стан гемодинаміки визначався за даними показників частоти серцевих скорочень, систолічного, діастолічного, та середнього артеріального тиску, центрального венозного тиску, електрокардіографії.

Відновно-пластичні хірургічні втручання проводили для підвищення ефективності результатів лікування у частини пацієнтів обох груп комплекс лікувальних заходів передбачав проведення аутодермопластики розщепленим перфорованим клаптом, який використовувався у 26 хворих основної групи (35,13%) та у 23 пацієнтів групи порівняння (31,51%).

Для дослідження та об'єктивізації процесів загоєння ХР у пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося визначення площі ранових дефектів з застосуванням програми «LesionMeter» v.1.0.7 для операційної системи Android [<http://lesionmeter.com/>]. Для оцінки площі ХР використовували класифікацію В.Я. Васюткова. Залежно від розмірів ранового дефекту ХР поділяли на малі – площею до 10 см<sup>2</sup>, середніх розмірів – 11 – 26 см<sup>2</sup>, великі – 27 – 50 см<sup>2</sup>, та обширні – >50 см<sup>2</sup>. Визначення площі початкового ранового дефекту проводили при госпіталізації пацієнта в стаціонар до початку лікування, та в період лікування для визначення динаміки загоювання рани на 4, 8, 12, 16, 20-ту добу та на етапі закінчення лікування.

Кожному пацієнту проводилось бактеріологічне дослідження мікрофлори виразки, яке включало ідентифікацію флори, визначення чутливості до антибіотиків. Аналіз виразкових виділень проводився до початку лікування, повторні дослідження виконувалися на 10-й і 20-й день лікування. Мікрофлора ран у хворих з ХР обох досліджуваних груп була представлена як грам негативними так і грампозитивними мікроорганізмами. У пацієнтів ІА підгрупи грамнегативну мікрофлору було виявлено у 24 (54,5%) пацієнтів, грампозитивну – у 20 (45,5%) випадках ( $p>0,05$ ). У 75% пацієнтів виділялися мікробні асоціації ( $p<0,05$ ). Серед пацієнтів ІВ підгрупи грамнегативну мікрофлору було виявлено у 16 (53,3%) пацієнтів, грампозитивну – у 14 (46,4%) випадках ( $p>0,05$ ). У 83,3% мікробіологічних досліджень виділялися мікробні асоціації ( $p<0,05$ ). Аналогічна картина спостерігалася у пацієнтів групи порівняння. Так, серед пацієнтів ІІА підгрупи грамнегативну мікрофлору було виявлено у 25 (59,5%) пацієнтів, грампозитивну – у 17 (40,5%) випадках ( $p>0,05$ ). При цьому у 76,2% мікробіологічних дослідженнях виділялися мікробні асоціації ( $p<0,05$ ). Серед пацієнтів ІІВ підгрупи грамнегативну мікрофлору було виявлено у 18 (58%) пацієнтів, грампозитивну – у 13 (42%) випадках ( $p>0,05$ ). У 83,8% мікробіологічних досліджень виділялися мікробні асоціації ( $p<0,05$ ).

У пацієнтів обох досліджуваних груп найбільш часто виділяли серед грамнегативної флори *Pseudomonas aeruginosa*. Серед грампозитивної флори переважав *Staphylococcus spp.* – 26,3% проб, з яких в 21,1% випадках виділений *Staphylococcus aureus*, 3,2% - *Staphylococcus epidermidis* і в 2,1% пробах - *Staphylococcus saprophyticus*.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням лінійного регресійного, кореляційного аналізів. Кількісні показники обчислювалися методами варіаційної статистики з визначенням середньої величини ( $M$ ), середньої похибки ( $m$ ), критерію Ст'юдента ( $t$ ) та показника вірогідності ( $p$ ), при порівнянні невеликих груп ( $n<35$ ) використовували непараметричний аналог критерію Ст'юдента – U-критерій Манна-Уїтні [56,



97]. Достовірність різниці величин вважалася при  $p < 0,05$  за критерієм Ст'юдента. Висновки базувалися лише на статистично достовірній різниці даних.

Контроль ранового процесу здійснювався шляхом дослідження мазків-відбитків на 4, 8, 12 добу від початку лікування у пацієнтів обох досліджуваних груп. При цьому контролювали такі елементи мазка: мікрофлора, кількість нейтрофілів, характеристика фагоцитозу, а також інші клітинні елементи крові і сполучної тканини з виділенням 6 типів цитограм.

Дослідження динаміки мікрофлори ран у пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося шляхом визначення відносної величини мікробної контамінації ХР (по відношенню до 100 лейкоцитів).

Початкове число мікробних тіл в ІА та ІІА підгрупах було пропорційним:  $4,15 \times 10^3 \pm 2,12 \times 10^2$  і  $3,91 \times 10^3 \pm 2,25 \times 10^2$  ( $p > 0,05$ ). На 4 добу спостереження мікробне число в ІА підгрупі склало  $2,2 \times 10^3 \pm 1,62 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІІА підгрупі –  $3,7 \times 10^3 \pm 6,6 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ), тобто в півтора рази більше. На 8-у добу мікробне число в ІІА підгрупі склало  $3,1 \times 10^3 \pm 2,1 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІА підгрупі – в 1,4 рази менше –  $2,2 \times 10^3 \pm 6,8 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ). На 12-у добу спостереження мікробне число в ІІА підгрупі склало  $2,9 \times 10^3 \pm 4,6 \times 10^2$ , в ІА підгрупі –  $2,0 \times 10^3 \pm 3,9 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ).

При визначенні відносної величини мікробної контамінації ХР у пацієнтів ІВ та ІІВ підгруп, початкове число мікробних тіл на 100 лейкоцитів було пропорційним:  $4,75 \times 10^3 \pm 2,9 \times 10^2$  і  $5,01 \times 10^3 \pm 2,71 \times 10^2$  ( $p > 0,05$ ). На 4-у добу спостереження мікробне число в ІВ підгрупі склало  $3,28 \times 10^3 \pm 1,62 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІІВ підгрупі –  $4,2 \times 10^3 \pm 6,6 \times 10^2$  ( $p > 0,05$ ), тобто різниця не достовірна. На 8-у добу мікробне число в ІІВ підгрупі склало  $3,7 \times 10^3 \pm 5,3 \times 10^2$  на 100 лейкоцитів, в ІВ підгрупі – в 1,9 рази менше –  $2,0 \times 10^3 \pm 2,1 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ). На 12-у добу спостереження мікробне число в ІІВ підгрупі склало  $3,9 \times 10^3 \pm 1,6 \times 10^2$ , в ІВ підгрупі –  $2,2 \times 10^3 \pm 4,4 \times 10^2$  ( $p < 0,05$ ).

Вивчивши відносні величини мікробної контамінації ХР у підгрупах пацієнтів І та ІІ груп виявили достовірно нижчі величини мікробної

контамінації на 8 та 12 добу дослідження ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної групи, що дає підстави стверджувати про позитивний вплив PRP-терапії на перебіг ранового процесу у даної категорії пацієнтів. Але кореляції між величинами мікробної контамінації ХР пацієнтів ІА та ІВ встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Вивчаючи ступінь деструкції лейкоцитів у мазках-відбитках встановлено, що відсоток деструкції зменшувався в часі, як у пацієнтів основної, так і групи порівняння. На 8, 10, 12, 14, 16 добу від початку лікування отримано достовірні дані, що свідчать про зменшення відсотка деструкції лейкоцитів у пацієнтів основної групи. Беручи до уваги той факт, що фагоцитарний індекс і фагоцитарна активність істотно не змінювалися, це можна пояснити бактерицидною дією PRP.

Досліджуючи фагоцитоз, який безпосередньо пов'язаний з присутністю в рані нейтрофільних лейкоцитів встановлено, що достовірне зниження кількості незавершеного і дегенеративного видів фагоцитозу по відношенню до завершеного в ІА підгрупі в порівнянні з підгрупою ІА отримані на 8 і 12 добу. Частота дегенеративного фагоцитозу на 8-му добу була меншою, але ця різниця не мала статистичної відмінності ( $p > 0,05$ ). На 12 добу лікування відзначено достовірне збільшення частоти завершеного фагоцитозу в підгрупі ІА по відношенню до підгрупи ІА 42 (95,5%) і 19 (45,2%) ( $p < 0,05$ ).

Дещо іншу картину спостерігали у пацієнтів підгруп ІВ та ІІВ. Так, на 8 добу завершений фагоцитоз в підгрупі ІВ спостерігався у 3 (10%) випадках проти 2 (6,5%) випадків в ІІВ підгрупі ( $p > 0,05$ ), тоді, як незавершений фагоцитоз зустрічався в підгрупі ІВ у 11 (53,3%) випадках проти 21 (67,7 %) у ІІВ підгрупі, ( $p > 0,05$ ). На 12 добу відзначено достовірне збільшення частоти завершеного фагоцитозу в підгрупі ІВ по відношенню до підгрупи ІІВ – 20 (66,7%) і 15 (48,4%) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи отримані результати бачимо неоднорідність ефекту PRP на процеси регенерації ХР у пацієнтів основної групи у підгрупах ІА та ІВ. Так, краща динаміка регенерації ХР отримана у пацієнтів підгрупи ІА, про що

свідчить стан завершеного фагоцитозу. Менш помітні результати за цим критерієм отримано у підгрупі ІВ. Так, на 12 добу лікування завершений фагоцитоз у хворих підгруп ІА та ІВ становив 95,5% та 66,7% відповідно. При цьому явища дегенеративного фагоцитозу на 12 добу спостерігалися лише у пацієнтів підгрупи ІВ – 13,3%.

Досліджуючи тип цитологічної картини ранового процесу у пацієнтів основної групи та групи порівняння, встановлено, що на 4 добу лікування відзначається переважання ХР, що мають некротичний тип цитограми з повною клітинною ареактивністю і великою кількістю детриту, низькими показниками фагоцитозу, високим відсотком деструкції лейкоцитів. На 12 добу лікування відзначалося статистично значиме ( $p < 0,05$ ) зміщення цитологічної картини у пацієнтів основної групи, що отримували PRP-терапію, в сторону менш деструктивних її типів. ІV, V, VI тип цитогам визначався у пацієнтів ІА підгрупи в 43 (97,7%) випадків, ІА – 19 (45,2%), у ІВ та ІІВ підгрупах – у 26 (86,7%) та у 11 (35,5%) випадках відповідно, що мало статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ), та підтверджує позитивний терапевтичний вплив PRP-терапії на перебіг ранового процесу у пацієнтів з ХР. Але слід зазначити, що у пацієнтів підгрупи ІВ позитивний ефект від PRP-терапії, за даними цитограми, був найменш виражений.

Лікування ХР у пацієнтів групи порівняння проводилося за стандартними підходами, як в системній терапії, так і в місцевому лікуванні.

Серед пацієнтів групи порівняння картина локальних та системних клінічних проявів ХР була досить схожою. Загальний стан пацієнтів у більшості випадків розцінювався, як задовільний.

В структурі підгруп пацієнтів залежно від площі ранового дефекту превалювали рани середніх розмірів ( $11 - 26 \text{ см}^2$ ), також вагому частку в даній групі складають дефекти понад  $26 \text{ см}^2$  (великі та обширні).

Перед початком лікування в усіх підгрупах пацієнтів групи порівняння первинно середні значення площі ранового дефекту були співставимі, так у підгрупі ІА цей показник склав  $38,3 \pm 5,1 \text{ см}^2$ , у підгрупі ІІВ –  $30,9 \pm 4,7 \text{ см}^2$ .

Глибина ранового дефекту, як правило, обмежувалася підшкірно-жировою клітковиною у 68 (93,2%) пацієнтів і лише у 5 (6,8%) випадках патологічний процес поширювався глибше з ураженням фасції та м'язів.

Візуально рани характеризувалися нерівністю, підритістю, ущільненням країв рани, з наявністю дистрофічних змін. ХР на фоні венозної недостатності мали характерну пігментацію паравульнарної ділянки, з набряком. При ХР на фоні ХАН краї та дно рани мали блідо-рожевий колір з десквамацією епітелію; при цьому в цілому кінцівка мала блідість шкіри та відсутність оволосіння на ній. У пацієнтів даної групи на момент госпіталізації ознак епітелізації рани не спостерігалось, в деяких випадках були початкові грануляції, які мали вигляд в'ялих дрібнозернистих острівців.

Наявність виділень з рани у пацієнтів групи порівняння було зафіксовано в усіх випадках, які мали характер від серозного до гнійного.

Лабораторні показники загального аналізу крові здебільшого знаходилися в межах фізіологічної норми і лише рівень лейкоцитів був дещо підвищений та склав у середньому  $9,3 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$ . Також в більшості випадків було зафіксовано зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів ( $8,43 \pm 1,12\%$ ), юних ( $0,16 \pm 0,07\%$ ) та мієлоцитів ( $0,063 \pm 0,04\%$ ), та був підвищений показник ШОЕ. При цьому спостерігаються клінічні та клініко-лабораторні прояви переважання місцевих змін над системними проявами цього патологічного процесу (ознак SIRS не було встановлено в жодному випадку).

Аналізуючи біохімічні показники крові пацієнтів групи порівняння при госпіталізації та в динаміці протягом усього періоду стаціонарного лікування ознак відхилення від фізіологічної норми не виявлено. Що вказує на відсутність значного порушення функції життєво важливих органів та систем у цих пацієнтів.

Лікувальні заходи у пацієнтів даної групи мали системну складову у вигляді антибактеріальної терапії, також проводилася терапія направлена на покращення реологічних властивостей крові, мікроцеркуляторного русла,

зменшення больового синдрому, також призначалася терапія для корекції основної патології, яка призвела до ХР. Місцеве лікування було направлене на зменшення запальних явищ, очищення рани та появу грануляційної тканини з подальшою епітелізацією. Очищення рани досягалося шляхом механічної обробки у вигляді етапних некректомій, застосування ферментних препаратів, антисептиків та полікомпонентних мазей.

На фоні застосованої традиційної загальної терапії та місцевого лікування площа ранового дефекту у пацієнтів з ХАН за період стаціонарного лікування зменшилася на 62,9% від початкової; у підгрупі ПВ на 50,5%, що було статистично значимо меншим порівняно з підгрупою ПА ( $p < 0,05$ ) та свідчить про недостатню ефективність консервативної терапії без оперативної корекції порушень венозної гемодинаміки.

При динамічному спостереженні за пацієнтами даної групи на 12-ту добу на фоні проведеного лікування відмічалось незначне зменшення ущільнення країв ран, однак набряклість, пігментація навколо ранового дефекту зберігалися. Також зберігалися і виділення з ран переважно у вигляді гною та серозно-гнійного ексудату.

При застосуванні загально прийнятого лікування у підгрупі ПА площа ранового дефекту малих виразок, за період перебування пацієнтів у стаціонарі, зменшилася на 72,3%; трофічні виразки середніх розмірів – на 71,2%; ХР великих розмірів – на 70,8%; обширні ХР зменшилися на 69,4%.

У пацієнтів підгрупи ПВ зменшення площі ранового дефекту малих ХР відмічено на 70,4% порівняно з початковими розмірами; ХР середніх розмірів – на 61,2%; ХР великих розмірів зменшилися на 61,9%; обширні рани зменшилися на 56,6%.

У пацієнтів II групи з рановими дефектами середніх розмірів (частково), великими та обширними ХР після очищення рани та появи грануляцій проводилася АДП.

Основним критерієм оцінки результатів лікування був ступінь зменшення площі ранового дефекту. При оцінці ефективності лікування

добрим результатом вважали повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше, тобто критерії «а» та «в»; зменшення рани на 50 – 69% від початкової площі вважали задовільним результатом, тобто критерій «с»; незадовільним вважали результат при зменшенні площі рани на 49% або менше від початкової, тобто критерії «d» та «е».

У пацієнтів ІА підгрупи критерії «а» та «в» було встановлено лише у 25 (59,5%) випадках; тоді, як критерії «d» та «е» мали 7 (16,7%) пацієнтів. У пацієнтів ІВ підгрупи добрий результат лікування відмічено в 11 (35,5%) пацієнтів групи порівняння, незадовільні результати констатовано у 6 (19,4%) пацієнтів.

Отже, при дослідженні планіметричних показників загоєння ХР у пацієнтів групи порівняння, добрі результати констатовано у 36 (49,3%) пацієнтів, а у 13 (17,8%) випадках результати лікування були розцінені, як незадовільні.

Лікування пацієнтів основної групи проводилося за стандартними підходами, з додатковим місцевим застосуванням PRP-терапії.

У більшості пацієнтів основної групи початкова клінічна картина місцевого статусу ХР та системного її впливу була однотипною та схожою з клінічним перебігом ХР у пацієнтів групи порівняння.

Тривалість анамнезу наявності ХР у пацієнтів даної групи була від 6-ти тижнів до 10-ти місяців.

У пацієнтів даної групи превалювали ранові дефекти середніх розмірів ( $11 - 26 \text{ см}^2$ ), також вагому частку складають великі та обширні дефекти площею понад  $26 \text{ см}^2$ .

До початку лікування в усіх підгрупах пацієнтів основної групи середні значення площі ХР були порівнюваними, у підгрупі ІА цей показник склав  $36,4 \pm 4,2 \text{ см}^2$ , у підгрупі ІВ –  $34,6 \pm 5,4 \text{ см}^2$ .

Глибина ранового дефекту, як і у пацієнтів групи порівняння, як правило, обмежувалася підшкірно-жировою клітковиною у 61 (82,4%) випадку.

Візуально рани мали такіж характеристики, як і у пацієнтів групи порівняння. Виділення з рани були в усіх випадках. При цьому вони здебільшого мали серозно-гнійний характер.

При лабораторному обстеженні спостерігалася тенденція до невираженої анемії на фоні тривалого ранового процесу та підвищення рівня лейкоцитів незалежно від етіологічного фактора ХР, у середньому  $9,6 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ . Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів при госпіталізації та в динаміці протягом усього періоду стаціонарного лікування ознак відхилення від фізіологічної норми не виявлено.

Місцеве лікування основної групи доповнювалося підшкірним введенням АПЗТ по периферії рани, частину, що залишилася у вигляді аплікації прикладали на рановий дефект. Маніпуляції проводилися кожен 2-й день, курсом від 6 до 9 процедур. Після маніпуляції всім пацієнтам також проводилася консервативна терапія, з інфузією вазоактивних препаратів, дезагрегантів. Гепаринотерапія не проводилась. Перев'язки проводилися щодня.

На фоні застосованої традиційної терапії, етапних некректомій та комплексного місцевого лікування з PRP-терапією у пацієнтів основної групи на 8–10-ту добу на фоні загальної та місцевої терапії відмічалось зменшення щільності країв ран, набряку, навколо ранового дефекту. Також відмічалось і значне зменшення кількості виділень з рани та зміна характеру ексудату на серозний. Також ознакою позитивної динаміки ранового процесу була поява активних рожевих грануляцій на дні та по краях ран.

На фоні застосованої терапії площа ХР у підгрупі ІА зменшилася на 88,2% від початкової, у підгрупі ІВ – на 66,2%, що було статистично значимо меншим порівняно з підгрупою ІА ( $p < 0,05$ ).

В лабораторних аналізах у даний період динаміка їх мала статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ) здебільшого в загальному аналізі крові, де спостерігалось деяке зниження кількості лейкоцитів крові зі зменшенням

нейтрофільного зсуву лейкоцитарної формули вліво, що свідчить про ознаки регресу запальної реакції.

Клінічно у пацієнтів з ХР малих та середніх розмірів на заключному етапі стаціонарного лікування здебільшого спостерігалось повне загоєння або зменшення її площі більше 70%. При неповному загоєнні рановий дефект був повністю заповнений зрілою грануляційною тканиною, яка мала рожевий колір, була без нашарувань фібрину та мала дрібно- або середньозернисту структуру. Також спостерігалася активна крайова епітелізація, повна відсутність ознак запального процесу. Виділення з рани у 91,4% випадків були відсутні, а у пацієнтів, де відмічалися ранові виділення, вони мали серозний характер та були незначними. У пацієнтів даної групи з рановими дефектами середніх розмірів, великими та обширними ХР після очищення рани та появи грануляцій проводилася АДП.

Оцінку ефективності лікування ХР у пацієнтів основної групи проводили за такими ж критеріями, як і у групі порівняння. У ІА підгрупі результати лікування «а» та «в» були відмічені у 37 (84,1%) пацієнтів; тоді, як критерій «d» та «е» мали лише 2 (4,5%) пацієнти. У пацієнтів ІВ підгрупи добрий результат лікування відмічено у 15 (50%) випадках, а незадовільні результати – у 4 (13,3%) пацієнтів.

Отже, при дослідженні планіметричних показників загоєння ХР у пацієнтів основної групи добрий результат констатовано у 52 (70,3%) спостереженнях, тоді, як лише у 6 (8,1%) пацієнтів запропонована лікувальна схема не мала значимого позитивного ефекту.

З метою вивчення ефективності лікування пацієнтів з ХР при застосуванні комплексного лікування з PRP-терапією проведений порівняльний аналіз результатів лікування основної групи та групи порівняння.

Перед початком лікування в усіх підгрупах пацієнтів основної групи та групи порівняння первинно середні значення площі ранового дефекту були співставимі ( $p > 0,05$ ). Так у А підгрупі основної групи та групи порівняння



цей показник склав  $36,4 \pm 4,2 \text{ см}^2$  та  $38,3 \pm 5,1 \text{ см}^2$  відповідно. У В підгрупі обох груп площа ХР склала  $34,6 \pm 5,4 \text{ см}^2$  та  $30,9 \pm 4,7 \text{ см}^2$  відповідно.

Загальна динаміка зменшення площі ранового дефекту у пацієнтів ІА підгрупи перші 8 діб лікування статистично значимої різниці порівняно з підгрупою ІА не мала ( $p > 0,05$ ), однак після 12 доби комплексного лікування у пацієнтів даної підгрупи було відмічено чітку статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ) у швидкості загоєння ХР порівняно з ІА підгрупою групи порівняння, зі збереженням цієї тенденції аж до закінчення лікування.

У пацієнтів ІВ підгрупи також відмічено більш швидке зменшення площі ранового дефекту порівняно з пацієнтами ІІВ підгрупи однак достовірної відмінності протягом усього періоду стаціонарного лікування встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Залежно від розмірів, динаміка загоєння ХР на фоні відповідного лікування у пацієнтів підгрупи ІА на момент завершення лікування констатовано зменшення дефектів малих розмірів на 95,6% відносно початкової їх площі, тоді як у ІА підгрупі – лише на 72,3%. Порівнюючи абсолютні показники площі малих трофічних виразок у відповідні періоди спостереження в даних підгрупах, можна відзначити, що вже на 8 добу площа ранового дефекту в підгрупі ІА була статистично значимо меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у цей же період у підгрупі ІА. ХР середніх розмірів у обох підгрупах до 12 доби спостереження зменшувалися без значимих відмінностей, однак на 12 добу площа ХР в підгрупі ІА була достовірно меншою, ніж у ІА. А на момент закінчення лікування було констатовано зменшення ран середніх розмірів у підгрупі ІА основної групи на 90,7%, тоді як у підгрупі ІА вони зменшилися лише на 71,2%. Зменшення площі ХР великих розмірів на момент закінчення лікування в ІА підгрупі склало 88,3%, проти 70,8% ІА підгрупи. При цьому на 12 добу лікування констатовано, що площа ранового дефекту великих розмірів в підгрупі ІА була достовірно меншою ( $p < 0,05$ ) за розміри ХР у ІА підгрупі. При загоюванні обширних ранових дефектів статистично значима відмінність ( $p < 0,05$ ) між підгрупами

була виявлена лише на 16 добу стаціонарного лікування про що свідчать дані таблиць. Зменшення площі цих ХР на момент закінчення лікування в ІА підгрупі склало 89,4%, тоді як у підгрупі ІА – на 69,4%.

Динаміка загоєння ХР при ХВН, у пацієнтів обох підгруп, незалежно від розмірів дефекту, достовірної статистичної різниці в усіх періодах спостереження не мала ( $p > 0,05$ ). При цьому зменшення площі ранового дефекту малих ХР в підгрупі ІВ та ІІВ відмічено на рівні 73,9% та 70,4% відповідно; ХР середніх розмірів у підгрупі ІВ зменшилися на 62,9%, а у підгрупі ІІВ – на 61,2%; зменшення площі ХР великих розмірів у підгрупі ІВ та ІІВ відмічено на 65,2% та 61,9% відповідно; обширні ранові дефекти у підгрупі ІВ основної групи зменшилися на 60,1%, а у підгрупі ІІВ – на 56,6%.

Порівнюючи ефективність лікування ХР у пацієнтів основної групи та групи порівняння встановлено, що у ІА підгрупі добрий результат лікування мали 37 (84,1%) пацієнтів, в підгрупі ІА повне загоєння рани або зменшення її площі на 70% і більше мали лише 25 (59,5%) пацієнтів; тоді як негативні результати у підгрупі ІА мали лише 2 (4,5%) пацієнти проти 7 (16,7%) пацієнтів підгрупи ІА. У пацієнтів з ХР венозної етіології добрий результат лікування відмічено у 15 (50%) хворих основної групи та у 11 (35,5%) пацієнтів групи порівняння, незадовільні результати констатовано у 4 (13,3%) та 6 (19,4%) пацієнтів відповідно.

Відстежити віддалені результати лікування ХР протягом 1 року вдалося у 52 (35,4%) пацієнтів. При цьому рецидив ХР було констатовано у 6 (21,4%) пацієнтів основної групи, здебільшого на фоні ХВН. У пацієнтів групи порівняння повторну появу ХР відмічено у 8 (33,3%) випадках.

Отже, при дослідженні планіметричних показників загоєння ХР у пацієнтів основної групи площа ранових дефектів у ІА підгрупі статистично значимо зменшувалася на 8 добу, тоді як у підгрупі ІА групи порівняння площа ранових дефектів статистично значимо зменшувалася лише на 12 добу порівняно з площею ХР до початку лікування. У пацієнтів ІВ підгрупи

статистично значимої відмінності з ПВ підгрупою в строках репаративних процесів ХР встановлено не було ( $p>0,05$ ). При оцінці ефективності лікування також маємо кращі показники у пацієнтів ІА підгрупи, де добрий результат було констатовано у 84,1% випадків, тоді як у групі порівняння повного або значного загоєння ХР вдалося досягти лише у 59,5% пацієнтів підгрупи ІА. В свою чергу у пацієнтів з ХР на фоні ХВН ефективність лікування залишилася низькою, як в основній групі так і у групі порівняння, та склала 50% у ІВ підгрупі та 35,5% у пацієнтів підгрупи ПВ.

Вивчаючи проблему поширених дефектів м'яких тканин різного генезу, в т.ч. проблему загоєння ХР, не можна оминати провідну роль відновлювальних шкірно-пластичних втручань. Насьогодні є загальноновизнаним твердження, що комплекс лікувальних заходів у пацієнтів з поширеними дефектами шкіри обов'язково передбачає проведення оперативних втручань із заміщенням дефекту шкірою власного походження – атодермотрансплантатом. Найдоступнішим є метод аутодермопластики розщепленим клаптом. Методика, історія якої налічує близько 150 років, і сьогодні не втратила своєї актуальності і є широко розповсюдженою [7, 31,83, 86].

Метод закриття ранового дефекту за допомогою АДП розщепленим перфорованим клаптом використовувався у 26 хворих основної групи та у 23 пацієнтів групи порівняння. Площа ранового дефекту перед АДП склала в основній групі  $45,5\pm 8,4$  см<sup>2</sup>, в групі порівняння –  $43,4\pm 7,8$  см<sup>2</sup>.

Середній термін підготовки ХР до АДП в основній групі склав 9,5 діб, в групі порівняння – 14,2 доби ( $p<0,05$ ). Тобто, при використанні в комплексі заходів підготовки рани до АДП методу PRP-терапії, термін скоротився в 1,49 рази по відношенню до пацієнтів, які отримували стандартне лікування. На застосований спосіб передопераційної підготовки до аутодермопластики при лікуванні хронічних ран отримано патент України на корисну модель №127610.

У пацієнтів основної групи операція АДП додатково доповнювалась застосуванням аутологічної PRP. При цьому плазму поділяли на 2 рівні частини, перша з яких прикладалась у вигляді аплікації на ранову поверхню підготовлену до пересадки, другу вводили шляхом ін'єкцій в навколишні тканини по периферії рани безпосередньо перед накладанням асептичної пов'язки.

У підгрупі ІА основної групи повне приживлення аутотрансплантату спостерігалось у 78,6% випадків (у 11 з 14 пацієнтів), що трактувалось як добрий результат. Ускладнення спостерігались у 3 (21,4%) пацієнтів. Випадків повного відторгнення, тотального лізису клаптя (незадовільних результатів) у даній підгрупі не спостерігали. У підгрупі ІІА повне приживлення клаптя спостерігали у 66,6% випадків (у 8 з 12 пацієнтів). У 2 (16,7%) випадках відбулось масивне відторгнення аутотрансплантату. У підгрупі ІВ повне приживлення аутотрансплантату спостерігалось у 75% випадків (у 9 з 12 пацієнтів). Ускладнення спостерігались у 3 пацієнтів – 25%. У підгрупі ІІВ повне приживлення аутотрансплантату констатовано у 45,5% випадків (5 пацієнтів з 11). У 2 (18,1%) пацієнтів результат був незадовільним, відбулось тотальне відторгнення аутотрансплантату.

Відсоток площі аутотрансплантату, що прижився, в основній групі склав  $89,04\% \pm 3,8$ , в групі порівняння  $75,4\% \pm 6,8$ , ( $p < 0,05$ ).

При спостереженні за результатами протягом 1 року в групах ІВ та ІІВ у пацієнтів з добрими та задовільними результатами рецидив трофічної виразки спостерігався у 2 (18,2%) випадках та у 3 (33,3%) випадках відповідно.

Терміни стаціонарного лікування після АДП в основній групі склали в середньому  $13,2 \pm 2,7$  доби, в групі порівняння –  $19,6 \pm 3,1$  доби, що мало статистично значиму відмінність ( $p < 0,05$ ). Для повного загоєння ХР у пацієнтів основної групи знадобився  $25,6 \pm 3,7$  днів, в групі порівняння цей показник склав  $39,2 \pm 4,2$  днів ( $p < 0,05$ ). Застосування PRP-терапії дозволило

скоротити післяопераційний ліжко-день після АДП в 1,48 рази, а термін повної епітелізації ХР в 1,53 рази.

Отже, ретельне дотримання описаних вище критеріїв вибору строку виконання втручання по закриттю ХР розщепленим клаптом та технічних принципів операції дозволяє в переважній більшості випадків досягти добрих та задовільних результатів приживлення трансплантату.

Таким чином, не дивлячись на велику кількість сучасних методик лікування ХР, аутодермопластика залишається «золотим стандартом» повноцінного відновлення шкірного покриву з високою частотою приживлення клаптя.

Передопераційне лікування ХР, яке додатково включає запропонований комплекс стимулюючих заходів PRP-терапії та комбіноване використання АДП, та PRP-терапії під час оперативного відновлювального втручання є клінічно ефективним.

Отже, застосування в запропонованому комплексі лікувальних заходів PRP-терапії дозволяє нам назвати цей метод патогенетичним, оскільки в процес залучаються природні фактори росту тромбоцитів, тим самим стимулюється ангіогенез та загоєння ХР. Запропонована методика сприяє швидкому загоєнню поширених ХР, дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів, а також є економічно доступною.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі міститься новий підхід до вирішення наукової задачі, що передбачає поліпшення результатів лікування хворих з хронічними ранами за рахунок застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами в комплексному лікуванні даної патології.

1. Заходи PRP-терапії в комплексному лікуванні сприяли статистично значимому зниженню мікробної контамінації хронічних ран у пацієнтів основної групи на 8 добу дослідження у 2,8 рази, та в 1,5 рази на 12 добу та збільшенню частоти завершеного фагоцитозу на 8 добу на 15,1%, на 12 добу на 35,4% ( $p < 0,05$ ).
2. Використання PRP-терапії в комплексі лікування хронічних ран сприяло збільшенню регенераторних типів цитограми на 12 добу дослідження у пацієнтів основної групи на 50,3%.
3. Застосування PRP-терапії в комплексному лікуванні хронічних ран у 70,3 % пацієнтів основної групи привело до зменшення, або повного загоєння площі рани, в групі порівняння – 49,3 %, ( $p < 0,05$ ).
4. Застосування запропонованого комплексного лікування, PRP-терапії при підготовці ранової поверхні до автопластичних оперативних втручань та інтраопераційне її використання під час автодермопластики, дозволило знизити частоту незадовільних результатів на 9,4% ( $p < 0,05$ ).
5. Розроблений хірургічний підхід, який включає одночасне застосування аутоплазми і санаційних оперативних втручань на фоні базисної терапії дозволило скоротити терміни післяопераційного стаціонарного лікування та повного загоєння ранового дефекту в 1,5 рази, зменшити кількість рецидивів хронічних ран на 15,1%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати проведеного дослідження дають змогу рекомендувати до практичного застосування у пацієнтів з ХР:

1. У комплекс лікування пацієнтів з ХР доцільно з першого дня включати заходи PRP-терапії шляхом внутрішньо- та підшкірного введення АПЗТ по периферії ранового дефекту та аплікацій на поверхню рани з періодичністю кожен 2-й день, курсом до 10 процедур.
2. Для об'єктивізації визначення площі ранового дефекту у пацієнтів з ХР та динаміки ранозагоєння доцільно використовувати програму «LesionMeter».
3. Контроль ефективності лікування пацієнтів з ХР повинен здійснюватися за допомогою цитологічного дослідження (з визначенням типу цитограми) та визначення ступеню мікробної контамінації рани.
4. У пацієнтів з ХР площа ранового дефекту яких більша  $15\text{ см}^2$  комплекс лікувальних заходів повинен передбачати проведення відновних аутопластичних оперативних втручань.
5. Ступінь готовності ранового дефекту до відновного втручання повинен визначатися за допомогою таких об'єктивних маркерів, як зміна типу цитограми з дегенеративно-запального на запально-регенеративний, регенеративно-запальний та регенеративний типи, та стійке зменшення мікробної контамінації ХР на 100 лейкоцитів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абаев Ю. К. Расстройство, заживления ран и методы их коррекции / Ю. К. Абаев // Вестник хирургии – 2005. – Т. 164, № 1. – С. 111–113.
2. Абдувосидов Х. А. Использование физических методов лечения у лиц пожилого и старческого возраста при венозных трофических язвах / Х.А. Абдувосидов // Хирург. – 2015. – № 2. – С. 15–21.
3. Абдувосидов Х. А. Обоснование лимфотропной иммунокоррекции при венозных трофических язвах у больных пожилого и старческого возраста / Х. А. Абдувосидов // Хирург. – 2015. – № 2. – С. 10–14.
4. Акашев Р. В. Классификация диабетической стопы «LANOTPAD» / Р. В. Акашев, И. Н. Пиксин, А. В. Пигачев // Хирургия. – 2013. – № 5(29). – С. 165–168.
5. Андреев Д. Ю. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза / Д. Ю. Андреев, Н. В. Абрамова, М. И. Блинова // Вестник хирургии. – 2013. – Т. 172, № 1. – С. 104–107.
6. Аралова М. В. Лечение трофических язв нижних конечностей гидроактивными раневыми покрытиями / М. В. Аралова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 25–28.
7. Аутодермопластика в комплексному лікуванні хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок в стадії трофічних порушень / О. О. Біляєва, В. М. Роговський, В. В. Яцун [та інш.] // Таврический медико–биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, ч.1 (56) – С. 20–23.
8. Ахмеров Р. Плазмолифтинг (Plasmolifting) – лечение возрастной атрофии кожи, богатой тромбоцитами аутоплазмой / Р. Ахмеров, Р. Зарудий, И. Рычкова // Эстетическая медицина. – 2011. – № 10 (2). – С. 3–9.



9. Бегма А. Н. Опыт применения коллагеновых повязок и губок Метуракол в хирургической практике / А. Н. Бегма, И. В. Бегма, Е. К. Хомякова // РМЖ. – 2014. – № 17. – С. 1248–1254.
10. Бенсман В. М. Хирургия гнойно–некротических осложнений синдрома диабетической стопы: Руководство для врачей / В. М. Бенсман. – М.: Медпрактика, 2010. – 471 с.
11. Богачев В. Ю. Электромышечная стимуляция в лечении венозных трофических язв / В. Ю. Богачёв // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 18–22.
12. Богдан В.Г. Применение тромбоцитарных концентратов при трофических язвах / В. Г. Богдан, Д. А. Толстов // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 344–350.
13. Богданец Л. И. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы / Л. И. Богданец // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 17. – С. 1060–1063.
14. Богданец Л. И. Влияние уровня рН поверхности трофических язв на процесс заживления / Л. И. Богданец, Е. А. Девярых, А. Н. Кузнецов // Актуальные вопросы современной хирургии. – Астрахань. – 2006. – С. 192–193.
15. Бок И. Ли. Хирургическое лечение кожных и пролежневых язв / Бок И. Ли, Бартон Л. Г. – М. : Медицина, 2003. – 320 с.
16. Бреговский В. Б. Опыт применения перевязочных средств на основе липидоколлоидной технологии в амбулаторном лечении трофических язв стоп / В. Б. Бреговский // Эндокринная хирургия. – 2011. – № 1. – С. 29–33.
17. Буланников А. С. Повышение эффективности костной пластики при использовании богатой тромбоцитами плазмы для восполнения дефектов костной ткани челюстей / А. С. Буланников, В. П. Семенов // Медицинская помощь. – 2007. – № 1. – С. 22–25.

18. Васильев А. В. Реконструкция эпителиальных тканей с использованием клеточных технологий / Васильев А. В., Воротеляк Е. А., Киселев И. В. // Вестник РАМН. – 2008. – № 2. – С. 45–53.
19. Винник Ю. С. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран / Ю. С. Винник // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 167, № 1. – С. 27–28.
20. Винник Ю. С. Комбинированная озонотерапия в лечении инфекционных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом / Ю. С. Винник // Хирургия. – 2015. – № 2. – С. 63–69.
21. Винник Ю. С. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран / Ю. С. Винник // Новости хирургии. – 2011. – № 3. – С. 101–110.
22. Возможности стимуляции приживления свободных аутодермотрансплантатов при глубоких ожогах / А. В. Кравцов, А. А. Цогоев, Ю. И. Козин [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2017. – № 1 (82). – С. 103–108.
23. Войнов А. В. Синдром диабетической стопы / А. В. Войнов, А. Я. Бедров, В. А. Войнов // Вестник хирургии. – 2012. – № 3. – С. 106–109.
24. Гавриленко А. В. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом / А. В. Гавриленко // Анналы хирургии. – 2014. – №3. – С.41–46.
25. Гавриленко А. В. Лазерные методики в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии / А. В. Гавриленко, М. М. Мусаев // Хирургия. – 2011. – № 4. – С. 64–67.
26. Гавриленко А. В. Опыт исследования клеточных технологий в комплексном лечении венозных трофических язв / А. В. Гавриленко // Хирургия. – 2011. – № 1. – С.27–31.
27. Герасимов Г. Н. Результаты модифицированного способа аутодермопластики вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей / Г. Н. Герасимов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 3 (68). – С. 135–138.

28. Герасимчук П. О. Поєднане використання вакуумної терапії і аутогдермопластики в лікування ран у хворих на синдром діабетичної стопи / П.О. Герасимчук, Д. Б. Фіра, А. В. Павлишин // Харківська хірургічна школа. – 2017. – № 1 (82). – С. 50–54.
29. Гощинський В. Б. Особливості застосування вакуумної терапії у хворих із венозними трофічними виразками / В. Б. Гощинський, П. С. Кохан // Клініко–тенологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електроварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа : XVII міжнародна конференція : Мат. Конф. – Київ, 2017. – С. 13.
30. Дарвин В. В. Современные липидно–коллоидные повязки в комплексном лечении трофических язв и длительно незаживающих обширных ран конечностей / В. В. Дарвин // Хирург. – 2013. – № 2. – С. 34–38.
31. Дибиров М. Д. Аутодерматопластика при венозных трофических язвах / М. Д. Дибиров, А. И. Шиманко, М. А. Саидов // Флебология. – 2010. – № 2. – С. 120.
32. Дмитриева И. А. Стационарозамещающие технологии в лечении больных с хронической венозной недостаточностью / И. А. Дмитриева, Е. П. Кривошеков, А. В. Алексеев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 287–289.
33. Доброквашин С. В. Опыт хирургического лечения синдрома диабетической стопы / С. В. Доброквашин, Р. Р. Якупов // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. ХСІ, № 5. – С. 630–633.
34. До проблеми лікування трофічних виразок нижніх кінцівок / І. Д. Дужий, В. П. Кисляков, В. М. Попадинець [та інш.] // Харківська хірургічна школа. – 2017. – № 1(82). – С. 96–99.
35. Драгунов А. Г. Использование обогащённой тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей / А. Г. Драгунов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 17–19.

36. Ефименко Н. А. Использование анолита нейтрального для лечения трофических язв голени у пациентов с посттромбофлебитической болезнью / Н. А. Ефименко // Военно–медицинский журнал. – 2010. – Т. 331, № 10. – С. 28–32.
37. Желіба М. Д. Комплексне лікування гнійно–некротичних ускладнень у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи з застосуванням негативного тиску та капікору / М. Д. Желіба, А. Годлевський, О. В. Гончаренко // Клінічна ірургія. – 2017. – № 2. – С. 19-21.
38. Желіба М. Д. Клініко–імунологічні критерії ефективності місцевого застосування комбінації препаратів ліастен та левомеколь при експериментальній гнійній рані / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопишук // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. – Т. 18, № 1(1). - С. 168-172.
39. Желіба М.Д. Морфометричний та морфофункціональний стан лейкоцитів периферичної крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, М. Г. Богачук // Art of Medicine. - 2018 – № 4(8) – С. 74-77.
40. Желіба М. Д. Індекс лейкоцитарної активності як діагностичний критерій для оцінки перебігу гнійних ран / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопишук // Харківська хірургічна школа. – 2015. - № 2. – С. 25-30.
41. Жуков Б. Н. Исследование низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных с осложнёнными формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Б. Н. Жуков, Е. Л. Кукольникова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 468–471.
42. Зайцева Е. Л. Особенности регенерации тканей у пациентов с нейроишемической и нейропатической формами синдрома диабетической стопы на фоне терапии отрицательным давлением / Е. Л. Зайцева // Хирургия. – 2014. – Т. 173, № 5. – С. 64–72.

43. Зайцева Е. Л. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом / Е. Л. Зайцева А. Ю. Токмакова // Сахарный диабет. – 2014. – №1. – С. 57–62.
44. Заместительная клеточная терапия в лечении трофических язв, вызванных хронической венозной недостаточностью / А. Ю. Лапин, Э. Г. Топузов., Г. П. Пинаев [и др.] // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – 2007. – № 1. – С. 24–26.
45. Зубарев П. Н. Ультразвуковая кавитация и озонирование в лечении пациентов с гнойно–некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / П. Н.Зубарев, Б. В. Рисман // Вестник хирургии. – 2011. – Т. 170, № 1. – С. 48–52.
46. Иванов А. К. Опыт комплексного лечения больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложнённой обширными трофическими язвами голеней / А. К. Иванов, Ю. А. Козлов, С. А. Матвеев // Вестник национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова . – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 54–60.
47. Иванов А. К. Современные методы комплексного лечения больных с посттромбофлебитической болезнью при открытой трофической язве голени / А. К. Иванов // Вестник Национального медико–хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 132–136.
48. Ивашкин А. Н. Применение живого эквивалента кожи в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии / А. Н. Ивашкин, Н. М. Фоминых, В. Н. Максименко // Военно–медицинский журнал. – 2009. – № 11. – С. 51–52.
49. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран / Ю. С. Винник, Г. Э. Карапетян, С. В. Якимов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – № 1. – С. 27–28.
50. Калачев Е. В. Особенности хирургической инфекции при гнойно–некротических осложнениях синдрома диабетической стопы / Е. В.

- Калачев, А. Г. Бутырский, Н. В. Власов // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 3 (19). – С. 68–70.
51. Калинина Е. В. Реализация принципа влажного заживления венозных трофических язв / Е. В. Калинина, Л. И. Богданец, В. Ю. Богачев // Флебология. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 39–42.
  52. Каспарова И. Э. Использование материалов с памятью формы в хирургии трофических язв голени и стопы на фоне хронической венозной недостаточности / И. Э. Каспарова, А. А. Радкевич, Ю. С. Винник // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 1 (61). – С. 106–108.
  53. Карапетян Г. Э. Лечение больных с трофическими язвами / Г. Э. Карапетян // Вестник хирургии. – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 72–76.
  54. Клеточная терапия в лечении трофических язв нижних конечностей / В. М. Седов, Д. Ю. Андреев, Т. Д. Смирнова [и др.] // Вестник хирургии. — 2006. – Т. 165, № 2. – С. 90–94.
  55. Комплексное лечение обширных трофических язв нижних конечностей / Е. Р. Аскерханов, Г. М. Эмиров, М. А. Казакмурзаев [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии. – Астрахань. – 2006. – С. 189–190.
  56. Комплексне лікування хронічних ран нижніх кінцівок / Н. М. Нор, П. О. Бадюл, К. С. Слесаренко [та інш.] // Клініко–технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електроварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа : XVII міжнародна конференція : Мат. Конф. – Київ, 2017. – С. 27–28.
  57. Котельников А. С. Применение стволовых клеток в комплексном лечении венозных трофических язв / А. С. Котельников, А. И. Кечеруков, С. Б. Цирятёва // Флебологическая : Материалы VI конференции ассоциации флебологов России. – Москва. – 2006. – С.102–103.
  58. Кудыкин М. Н. Комплексное лечение трофических язв / М. Н. Кудыкин // Флебология. – 2008. – №3. – С. 16–20.

59. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция / Кузин М. И., Костюченко Б. М. – М.: – Медицина. – 1990. – 592 с.
60. Лапач Н. С. Применение современных методов математической статистики при анализе результатов клинических испытаний / Н. С. Лапач, А. В. Чубенко // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 7. – С. 11–25.
61. Лечение ран с применением фотодинамической терапии и современных раневых покрытий / Ю. В. Иванова, Е. В. Мушенко, Е. М. Климова [и др.] Клініко–технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електроварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа : XVII міжнародна конференція : Мат. Конф. – Київ, 2017. – С. 15–16.
62. Липова Е. В. Аутологичная тромбоцитами плазма в лечении эрозивно–язвенных поражений кожи / Е. В. Липова, К. А. Покровский, Н. В. Просянникова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2013. – № 4. – С. 48–52.
63. Липова Е. В. Опыт применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении длительно незаживающих ран кожи / Е. В. Липова., К. А. Покровский, Н. В. Грязева // Анналы хирургии. – 2012. – № 5. – С. 41–44.
64. Лукавецкий О. В. Комп'ютерна програма до вольнерометрії / О. В. Лукавецкий, І. В. Стояновський, Т. І. Фармага // Харківська хірургічна школа. – 2017.– № 1 (82). – С. 145–147.
65. Луценко В. А. Использование современных перевязочных материалов для местного лечения трофических язв венозной этиологии / В. А. Луценко, А. М. Путинцев, В. Н. Сергеев // Флебологическая : Материалы VI конференции ассоциации флебологов России. – Москва, 2006. – С. 93–99.

66. Магомедов М. М. Эндолимфатическая терапия в лечении пациентов с венозными трофическими язвами / М. М. Магомедов, А. А. Магомедов // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 42–46.
67. Макаров И. В. Применение концентрата плазменного аутофибронектина в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей / И. В. Макаров, Н. Н. Навасардян // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 3. – С. 277–280.
68. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва та ін.] ; За ред. І. П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
69. Миронов В. И. Учение о ранах, история, развитие, перспективы (часть 1) / В. И. Миронов, А. П. Фролов, И. И. Гилёва // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №4. – С. 118–122.
70. Навасардян Н. Н. Использование плазменного аутофибронектина в 125 комплексном лечении пациентов с трофическими венозными язвами нижних конечностей / Н. Н. Навасардян, И. В. Макаров // Нижегородский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 84–86.
71. Нузов Б. Г. Стимуляция репаративной регенерации ткани / Нузов Б. Г. – М.: Медицина, 2005. – 166 с.
72. Нузова О. Б. Лечение трофических язв нижних конечностей милацилом и магнитолазеротерапией / О. Б. Нузова // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 30–33.
73. Нузова О. Б. Трофические язвы нижних конечностей. Современные подходы к диагностике и комплексному лечению: пособие для врачей / О. Б. Нузова, А. А. Стадников, Б. Г. Нузов. – Оренбург, 2010. – 48 с.
74. Оболенский В. Н. Вакуум–ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей / В. Н. Оболенский, В. Г. Никитин, Н. А. Кузнецов // Флебология. – 2011. – Т. 2, № 5. – С. 58–63.
75. Оболенский В. Н. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими



- трофическими язвами различной этиологии / В. Н. Оболенский, Д. А. Ермолова // Хирургия. – 2012. – № 5. – С. 42–46.
76. Оболенский В. Н. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы / В. Н. Оболенский // РМЖ. – 2010. – № 4. – С. 28–35.
77. Овчинников С. И. Оксид азота в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей / С. И. Овчинников, Н. Е. Чернеховская // Актуальные вопросы современной хирургии. – Астрахань. – 2006. – С. 214–215.
78. Олисова О. Ю. Новые подходы в лечении язвенных дефектов кожи / О. Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 1. – С. 26–32.
79. Опыт применения аутоплазмы обогащенной тромбоцитами для стимуляции репаративных процессов у больных с трофическими язвами венозной этиологии / В. Н. Лыхман, И. И. Арсений, К. Р. Марданян [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2017. – № 2 (83). – С. 159–161.
80. Основы хирургической эндокринологии: руководство для врачей / авт.–сост. М. Ф. Заривчацкий и др. – Пермь : ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера, 2014. – 374 с.
81. Павлышин А. В. Пластическое закрытие ран и трофических язв рельефным аутодермотрансплантатом у больных с синдромом диабетической стопы / А. В. Павлышин, В. А. Шидловский, П. А. Герасимчук // Вестник РАМН. – 2013. – № 1. – С. 24–28.
82. Партч Х. Венозные язвы: раневые покрытия и компрессионная терапия / Х. Партч // Флебология. – 2011. – Т. 2, № 5. – С. 70–77.
83. Петренко О. М. Шкірна пластика в гнійній хірургії / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, О. А. Радомський // Клініко–технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електроварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа : XVII міжнародна конференція : Мат. Конф. – Київ, 2017. – С. 34.

84. Пиптюк О. В. Досвід комплексного лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок / О.В. Пиптюк // Клінічна хірургія. – 2007. – №2/3. – С. 117–118.
85. Пиптюк О. В. Індекс якості життя у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок / О. В. Пиптюк, В. О. Пиптюк // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 7, вип. 1–2. – С. 275–277.
86. Пиптюк О. В. Методи закриття ішемічних ранових дефектів / Пиптюк О.В., С. Б. Телемуха, В. О. Пиптюк // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 1(41). – С. 219–221.
87. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в фармакології, біології та медицині // [Беркало Л. В., Бобович О. В., Боброва Н. О. та ін.]; під ред. Кайдашева І. П. – Полтава, 1996. – 271 с.
88. Поято Т. В. Комплексное лечение длительно незаживающих ран и рубцово–трофических язв нижних конечностей : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / Т. В. Поято. – Н. Новгород, 2003. – 22 с.
89. Применение интерактивных повязок на основе суперпоглотителя в комплексном лечении венозных трофических язв / В. В. Туманов, В. В. Никитин, В. Е. Баринов [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии. – 2006. – № 2. – С. 223–224.
90. Применение раневых покрытий на основе коллаген–хитозанового комплекса в лечении трофических язв и длительно незаживающих ран / Ю. С. Винник, О. В. Перьянова, С. В. Якимов [и др.] // Сб. науч. тр. «Разработка и исследование новой фармацевтической продукции». – Пятигорск, 2004. – С. 257–258.
91. Приступюк М. О. Визначення ефективності комбінованого твикористання ультравукового дебридменту та вакуумної терапії у комплексному лікуванні хворих з нейроішемічною формою синдрому

- діабетичної стопи / М. О. Приступюк, Б. Г. Безродний // Клініко–технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електроварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа : XVII міжнародна конференція : Мат. Конф. – Київ, 2017. – С. 37–38.
92. Пшениснов К. П. Современные представления о регуляции процесса заживления ран / К. П. Пшениснов, С. Л. Вялов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. – №1. – С. 49–56.
  93. Русин В. І. До проблеми лікування трофічних виразок нижніх кінцівок / В. І. Русин, В. В. Корсак, В. В. Русин // Харківська хірургічна школа. – 2017.– № 1 (82). – С. 896–94.
  94. Савельев В. С. Флебология: руководство для врачей / В. С. Савельев – М.: Медицина, 2001. – С. 519–551.
  95. Сергеев Н. А. Лечение венозных трофических язв нижних конечностей с применением низкоинтенсивного лазерного излучения / Н. А. Сергеев // Флебология : Материалы VI конференции ассоциации флебологов России. – Москва. – 2006. – С. 96–97.
  96. Снегиренко А. С. Современные технологии местного лечения венозных язв у пациентов пожилого и старческого возраста с применением инновационных медицинских изделий / А. С. Снегиренко // Раны и раневая инфекция : материалы 1–го Междунар. конгресса, посвящённого 90–летию проф. Б. М. Костюченко. – М., 2012. – С. 312–314.
  97. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 72–77.
  98. Современные подходы в лечении трофических язв при хронической венозной недостаточности: Учебное пособие для врачей / [Р. Р. Фаязов, Д. И. Мехдиев, Ш. В. Тимербулатов и др.] – Уфа : ГОУ ВПО Башгосмедуниверситет Росздрава, 2010. – 16 с.

99. Соловьева Л. Г. Возможности плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), при пластике дефектов челюстей / Л. Г. Соловьева, А. И. Ушаков // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 12–15.
100. Сочетанное применение, кавитирующего ультразвука и озонированного масла в лечении венозных трофических язв / Ю. С. Винник, Г. Э. Карапетян, С. В. Якимов [и др.] // Флебологическая: Материалы VI конференции ассоциации флебологов России: – Москва. – 2006. – С. 104.
101. Теорія статистики : підручник / О. І. Кулинич, Р. О.Кулинич. – К. : Знання, 2010. – 239 с.
102. Учкин И. Г. Современные подходы к лечению венозных трофических язв / И. Г. Учкин, А. Г. Багдасарян // РМЖ. – 2013. – № 15. – С. 810–815.
103. Федоров Д. Н. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах / Д. Н. Федоров // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 1. – С. 8–11.
104. Храмин, В. Н. Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы / В. Н. Храмин // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 78–81.
105. Цепколенко В. PRP – стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо–контролируемое исследование *in vivo* / В. Цепколенко, П. Суровяк // Вестник эстетической медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 17–24.
106. Чекмарева И. А. Оценка морфологических изменений тканей в зоне трофических расстройств у лиц пожилого и старческого возраста при хронической венозной недостаточности / И. А. Чекмарева // Хирург. – 2014. – № 5. – С. 51–58.
107. Чернов В. Н. Зависимость скорости заживления трофической язвы от уровня антиоксидантов крови – супероксиддисмутаза и церулоплазмина / В. Н. Чернов, Т. Е. Шарковская // Флебологическая. Материалы VI

- Конференции Ассоциации флебологов России. – Москва. – 2006. – С. 91–92.
108. Шаповал С. Д. Клиническая классификация осложнённого синдрома диабетической стопы / С.Д. Шаповал // Хирургия. – 2011. – № 6. – С. 70–74.
  109. Шевченко Ю. Л. Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голеней в многопрофильном стационаре / Ю. Л. Шевченко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 221–227.
  110. Яковченко А. В. Особенности использования микронизированной очищенной фракции флавоноидов (Детралекс) и препаратов коллагена при лечении трофических язв нижних конечностей на фоне хронической венозной недостаточности / Яковченко А. В. // Флебологическая хирургия. Материалы VI Конференции Ассоциации флебологов России. – Москва. – 2006. – С. 100–101.
  111. A case report on the use of sustained release platelet-rich plasma for the treatment of chronic pressure ulcers / S. A. Sell, J. J. Ericksen, T. W. Reis [et al.] // J. Spinal. Cord. Med. – 2011. – V. 34 (1). – P. 122–127.
  112. Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study / D. Oh, Y. Cheon, Y. Jeon. [et al.]. // Dermatol. Surg. – 2011. – Vol. 37. – P. 619–625.
  113. Adamkova M. First experience with the use of vacuum assisted closure in the treatment of skin defect at the burn center / M. Adamkova, J. Tymonova, I. Zamecnikova // Acta Chir. Plast. – 2005. – Vol. 47. № 1. – P. 24–27.
  114. Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy / E. Raposio, N. Bertozzi, S. Bonomini [et al.] // Wounds. – 2016. – № 4. – P. 126–131.
  115. Ahmed M. Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers / M. Ahmed, S. A. Reffat, A. Hassan // Ann. Vasc. Surg. – 2017. – № 1 (38). – P. 206–211.

116. Andia I. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates / I. Andia, M. Abate // *Regen. Med.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 645–658.
117. Andia I. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies / I. Andia, M. Sánchez, N. Maffulli // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 7–22.
118. Anitua E. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers / E. Anitua // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2008. – Vol. 84. – P. 415–421.
119. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization in-vitro and in the ischemic hind limb of the mouse / S. Bir, J. Esaki, A. Marui [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 870–879.
120. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances. In vitro study / T. Bielecki, T. Gazdzik, J. Arend [et al.] // *J. Bone Joint. Surg.* – 2007. – Vol. 89, № 3. – P. 417–420.
121. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells / S. A. Kim, H. W. Ryu, K. S. Lee [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2013. – № 2. – P. 476–480.
122. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds / M. Walker, D. Metcalf, D. Parsons [et al.] // *J. Wound Care.* – 2015. – № 1. – P. 11–22.
123. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program / J. Sakata, S. Sasaki, K. Handa [et al.] // *Ostomy Wound Manage.* – 2012. – № 4. – P. 36–49.
124. Australian and New Zealand clinical practice guideline for prevention and management of venous leg ulcers. – Cambridge publishing, 2011. – 134 p.

125. Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing / S. Vang, C. Brady, K. Christensen [et al.] // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 31–38.
126. Autologous platelet-rich plasma enhances healing of chronic wounds / T. Yuan, C. Q. Zhang, M. J. Tang [et al.] // *Wounds.* – 2009. – №10. – P.280–285.
127. Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases / S. Sarvajnamurthy, S. Suryanarayan, L. Budamakuntala [et al.] // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* – 2013. – № 6 (2). – P. 97–99.
128. Autologous platelet rich plasma in the management of non-healing vasculitic ulcers / S. Sriram, R. Sankaralingam, M. Mani [et al.] // *Int. Rheum. Dis.* – 2016. – № 12. – P. 1331–1336.
129. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study / H. A. Moneib, S. S. Youssef, D. G. Aly [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2017. – V. 19. – P. 63–68.
130. Bendinelli P. Molecular basis of anti-inflammatory action of plateletrich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF-kappa B inhibition via HGF / P. Bendinelli, E. Matteucci, G. Dogliotti [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 225. – P. 757–766.
131. Bergqvist D. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease / D. Bergqvist, C. Lindholm, O. Nelzen // *J. of Vascular Surgery.* – 1999. – Vol. 29 (4). – P. 752–755.
132. Biological approach for the management of non-healing diabetic foot ulcers / E. Perez-Zabala, A. Basterretxea, A. Larrazabal [et al.] // *J. Tissue Viability.* – 2016. – V. 25 (2). – P. 157–163.
133. Braccini F. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposstructure (Coleman's technique): Preliminary results / F. Braccini, D. Dohan // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).* – 2007. – Vol. 128. – P. 255.

134. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast / D. Kim, Y. Je, C. Kim [et al.] // *Ann. Dermatol.* – 2011. – Vol. 23 (4). – P. 424–431.
135. Cervelli V. Application of platelet rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation / V. Cervelli, P. Gentile, M.G. Scioli // *Tissue Eng. Part. C. Methods* – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 625–634.
136. Cervelli V. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers / V. Cervelli, P. Gentile, M. Grimaldi // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 33 (3). – P. 340–345.
137. Chalimidi K. R. Efficacy of collagen particles in chronic non healing ulcers / K. R. Chalimidi, Y.Kumar, U. A. Kini // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – № 6. – P. 1–3.
138. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series / R. G. Frykberg, V. R. Driver, D. Carman [et al.] // *Ostomy Wound Manage.* – 2010. – № 6. – P. 36–44.
139. Clarke–Moloney M. Mobility in patients with venous leg ulceration / M. Clarke–Moloney // *European Journal of Vascular end Endovascular Surgery.* – 2007. – Vol. 33. – P. 488–490.
140. Comparative study of two antimicrobial dressings in infected leg ulcers: a pilot study / G. Mosti, A. Magliaro, V. Mattaliano [et al.] // *J. Wound Care.* – 2015. – № 3. – P. 121–127.
141. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success. M. Saco, N. Howe, R. Nathoo [et al.] // *Dermatol. Online J.* – 2016. – № 8. – P. 37–42.
142. Demidova–Rice T. N. Acute and impaired wound healing : pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1 : normal and chronic wounds :



- biology, causes and approaches to care / Demidova–Rice T. N., Hamblin M. R., Herman I. M. // *Adv. Skin Wound Care.* – 2012. – Vol. 25, № 7. – P. 304–314.
143. Driver V. A prospective, randomized, controlled trial of autologous plateletrich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers / V. Driver, J. Hanft, C. Fylling // *Ostomy Wound Manag.* – 2006. – Vol. 52, № 6. – P. 68–87.
144. Efficacy of autologous platelet–rich plasma in the treatment of chronic non–healing leg ulcers. / S. Suryanarayan, L. Budamakuntla, S.I.S. Khadri [et al.] // *Plast. Aesthet. Res.* – 2015. – Vol. 1 (2). – P. 65–69.
145. Ehrenfest D. Classification of platelet concentrates: from pure platelet rich plasma (P–PRP) to leucocyte– and platelet–rich fibrin (L–PRF) / D. Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // *Trends Biotechnol.* – 2009. – Vol. 27 (3). – P. 158–167.
146. Ehrenfest D. M. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: plateletrich plasma (PRP), platelet–rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes / D. M. Ehrenfest, T. Bielecki, A. Mishra // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13 (7) – P. 1131–1137.
147. Eppley B. Platelet–rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery / B. Eppley, W. Pietrzak, M. Blanton // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 118 (6). – P. 147–159.
148. Eppley B. L. Platelet quantification and growth factor analysis from plateletrich plasma: implications for wound healing / B. L. Eppley, J. E. Woodell, J. Higgins // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1502–1508.
149. Evaluation of low–cost custom made VAC therapy compared with conventional wound dressings in the treatment of non–healing lower limb ulcers in lower socio–economic group patients of Kashmir valley / Z. Ali, A. Anjum, L. Khurshid [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2015. – № 10. – P. 183.

150. Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial / M. H. Mohammadi, B. Molavi, S. Mohammadi [et al.] // *Transfus. Apher. Sci.* – 2017. – V. 56 (2). – P. 160–164.
151. Flad H. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects / H. Flad, E. Brandt // *Cell Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol. 67. – P. 2363–2386.
152. Frechette J. P. Platelet rich plasma: growth factor content and roles in wound healing / J. P. Frechette, I. Martineau, G. Gagnon // *J. Dent. Res.* – 2005. – Vol. 84, №5. – P.434–439.
153. Frykberg R. G. Challenges in the treatment of chronic wounds / R. G. Frykberg, J. Banks // *Adv. Wound Care.* – 2015. – Vol. 4 (9). – P. 560–82.
154. Gentile P. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma / P. Gentile, C. Di Pasquali, I. Bocchini // *Surg. Innov.* – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 370–376.
155. Gonshor A. Technique for producing plateletrich plasma and platelet concentrate: background and process / A. Gonshor // *Int. J. Periodontics. Restorative Dent.* – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 547–557.
156. Harrison P. Platelet alpha-granules / P. Harrison, E. M. Cramer // *Blood Rev.* –1993. – Vol. 7, № 1. – P. 52–62.
157. Healing of skin wounds using a new cocoon scaffold loaded with platelet-rich or platelet-poor plasma / Jiawei Liu, Fei Lu, Hong Lei Chen [et al.] // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7. – P. 6474–6485.
158. Henderson J. L. The effects of autologous platelet gel on wound healing / J. L. Henderson, C. L. Cupp, E. V. Ross // *Ear. Nose. Throat. J.* – 2003. – Vol. 82, № 8. – P. 598–602.
159. Howard D. P. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcerc: a systematic review / D. P. Howard // *European Journal of Vascular end Endovascular Surgery.* – 2008. – Vol. 36 (4). – P. 458–465.

160. Jin R. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review / R. Jin, L. Zhang, Y. Zhang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 252–258.
161. Kakudo N. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts / N. Kakudo, T. Minakata, T. Mitsui // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1352–1360.
162. Kakudo N. The use of autologous platelet rich plasma in the treatment of intractable skin ulcer / N. Kakudo, S. Kushida, N. Ogura // *Open. J. Reg. Med.* – 2012. – Vol. 1. – P. 29–32.
163. Keyhan S. Use of Platelet-Rich Fibrin and Platelet-Rich Plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction? / S. Keyhan, S. Hemmat, A. Badri // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2013. – Vol. 71. – P. 610–621.
164. Kim K. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis / K. Kim, Y. Shin, H. Kim // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 56 (6). – P. 544–550.
165. Krasna M. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro / M. Krasna, D. Domanović, A. Tomsic // *Act. Dermatovenereol. Alp. Panonica Adriat.* – 2007. – Vol. 16 (3). – P. 105–110.
166. Lacci M. K. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. / M. K. Lacci, A. Dardik / *Yale. J. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 83 (1) – P. 1–9.
167. Lindeboom J. A. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing / J. A. Lindeboom, K. R. Mathura, I. H. Aartman // *Clin. Oral. Implants Res.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 133–139.
168. Loots M. A. Differences in cellular infiltration and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers wounds / M. A. Loots // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol. 111, № 5. – P. 850–857.
169. Lullove E. J. Use of ovine-based collagen extracellular matrix and gentian violet/methylene blue antibacterial foam dressings to help improve clinical

- outcomes in lower extremity wounds: a retrospective cohort study / E. J. Lullove // *Wounds*. – 2017. – № 4. – P. 107–114.
170. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma / V. Babaei, H. Afradi, H. Z. Gohardani [et al.] // *J. Wound Care*. – 2017. – № 12 – P. 784–787.
171. Management of chronic wounds with an innovative absorbent wound dressing / S. Meaume, J. Perez, V. Rethore [et al.] // *J. Wound Care*. – 2012. – № 7. – P. 315–322.
172. Mannello F. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research / F. Mannello, J. D. Raffetto // *Am. J. Transl. Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 149–158.
173. Margolis D. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers / D. Margolis, J. Kantor, J. Santanna // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24 (3). – P. 483–488.
174. Marx R. Platelet – rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? / R. Marx // *Implant. Dent.* – 2001. – Vol. 10. – P. 225.
175. McAleer J. P. Use of autologous platelet concentrate in a nonhealing lower extremity wound / J. P. McAleer, S. Sharma, E. M. Kaplan, // *Adv. Skin. Wound Care*. – 2006. – Vol. 19, № 7. – P. 354–363.
176. Mehrannia M. Platelet rich plasma for the treatment of non-healing diabetic foot ulcer: a case series. / M. Mehrannia, M. Vaezi, F. Yousefshahi // *Can. J. Diabetes*. – 2014. – Vol. 38. – P. 5–8.
177. Mehta S. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications / S. Mehta, J. T. Watson // *J. Orthop. Trauma*. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 432–438.
178. Moore K. T-lymphocytes and the lack of activated macrophages in wound margin biopsies from chronic leg ulcers / K. Moore, F. Ruge, K.G. Harding // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 137, № 2. – P. 188–194.

179. Mosti G. Wound care in venous ulcers / G. Mosti // *Phlebology*. – 2013. – V. 28 (1). – P.79–85.
180. Not every PRPgel is born equal evaluation of growth availability for tissues through four PRP–gel preparations: FibrinetR, RegenPRP–KitR, PlateletexR and one manual procedure / L. Mazzucco, V. Balbo, E. Cattana [et al.] // *International Society of Blood Transfusion, Vox Sanguinis*. – 2009. – P. 1–9.
181. Obolenskiy V. N. Efficacy of platelet rich plasma for the treatment of chronic wounds / V. N. Obolenskiy, D. A. Ermolova, L. A. Laberko // *EWMA J.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 37–41.
182. Pietramaggiore G. Freeze–dried platelet–rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds / G. Pietramaggiore, A. Kaipainen., J. M. Czezugha // *Wound Repair. Regen.* – 2006. –Vol. 14, № 5. – P. 573–580.
183. Pietrzak W. S. Platelet rich plasma: biology and new technology / W. S. Pietrzak, B. L. Eppley // *J. Craniofac. Surg.* – 2005. –Vol. 16, № 6. – P. 1043–1054.
184. Platelet rich plasma: efficacy in treating trophic ulcers in leprosy / V. Anandan, W. A. Jameela, P. Saraswathy [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – № 10. – P. 6–9.
185. Platelet–rich plasma: growth factors and proand anti–inflammatory properties / H. El–Sharkawy, A. Kantarci, J. Deady [et al.] // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, №4. – P. 661–669.
186. Platelet–rich plasma versus platelet–poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study / H. Saad Setta, A. Elshahat, K. Elsherbiny [et al.] // *Int. Wound J.* – 2011. – № 3. – P. 307–312.
187. Raffetto J. D. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid / J. D. Raffetto // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 1233–1241.
188. Reembors J. Positive effect an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in double–blind randomized controlled trial: platelet–rich plasma

- versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up / J. Reembors, J. Sluimer, D. Bruin, // *Am. J. Sports. Med.* – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 255–262.
189. Role of local application of autologous platelet-rich plasma in the management of pressure ulcers in spinal cord injury patients / R. Singh, R. K. Rohilla, R. K. Dhayal [et al.] // *Spinal. Cord.* – 2014. – № 11. – P. 809–816.
190. Role of plasma growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower legs and foot due to ischaemia in diabetic patients / T. Miłek, K. Baranowski, P. Zydlewski [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2017. – № 6. – P. 601–606.
191. Safety and performance evaluation of a next-generation antimicrobial dressing in patients with chronic venous leg ulcers / K. G. Harding, M. Szczepkowski, J. Mikosiński [et al.] // *Int. Wound J.* – 2016. – № 4. – P. 442–448.
192. Sanchez A. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review / A. Sanchez, P. Sheridan, L. Kupp // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2003. – Vol. 18. – P. 93.
193. Somani A. Comparison of efficacy of autologous platelet-rich fibrin versus saline dressing in chronic venous leg ulcers: a randomised controlled trial / A. Somani, R. Rai // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* – 2017. – № 1. – P. 8–12.
194. Sommeling C. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review / C. Sommeling, A. Heyneman, H. Hoeksema // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2013. – Vol. 66. – P. 301–312.
195. Suresh D. H. Treatment of a Non-healing diabetic foot ulcer with platelet rich plasma / D. H. Suresh, S. Suryanarayan, S. Sarvainamurthy // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* – 2014. – Vol. 7 (4). – P. 229–231.
196. Tang Y. Q. Antimicrobial peptides from human platelets / Y. Q. Tang, M. R. Yeaman, M. E. Selsted // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 6524–6533.

197. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet– rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation / B. Liu, X. Tan, Y. Liu [et al.] // *Tissue engineering : Part C*. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 1–14.
198. The "biological chamber" method – use of autologous platelet–rich plasma (PRP) in the treatment of poorly healing lower–leg ulcers of venous origin / D. Waniczek, W. Mikusek, T. Kamiński [et al.] // *Pol. Przegl. Chir.* – 2015. – № 6. – P. 283–289.
199. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced nearphysiological concentration of plateletrich plasma gel / J. Leon, V. Driver, C. Fyelling [et al.] // *Adv. Skin Wound Care*. – 2011. – Vol. 24 (8). – P. 357–368.
200. The effectiveness of intralesional injection of platelet–rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers: an experimental and clinical study / D. Dionyssiou, E. Demiri, P. Foroglou [et al.] // *Int. Wound J.* – 2013. – № 4. – P. 397–406.
201. The influence of patient and wound variables on healing of venous leg ulcers in a randomized controlled trial of growth–arrested allogeneic keratinocytes and fibroblasts / J. C. Lantis 2nd, W. A. Marston, A. Farber [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2013. – № 2. – P. 433–439.
202. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds / K. Kazakos, D. Lyras, D. Verettas [et al.] // *Injury*. – 2009. – Vol. 40 (8). – P. 801–805.
203. Treatment of chronic non–healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series / M. Suthar, S. Gupta, S. Bukhari [et al.] // *Biomed. Sci.* – 2017. – № 1. – P. 16.
204. Treatment of chronic venous ulcers using new four layers compressive bandage dressing / K. K. Tiwari, K. G. Shrestha, B. Sah [et al.] // *J. Nepal. Med. Assoc.* – 2015. – V. 53 (199). – P. 156–161.

205. Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery / V. Vick, J. Holds, M. Hartstein, [et al.] // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 22 (2). – P. 102–104.
206. Use of autologous platelet rich fibrin on hard-to-heal wounds. / P. Steenvoorde, L. P. van Doorn, C. Naves [et al.] // *J. Wound. Care.* – 2008. – Vol. 17. – P. 60–63.
207. Use of platelet-rich plasma in the healing of chronic ulcers of the lower extremity / A. E. Salazar-Álvarez, L. F Riera-del-Moral, M. García-Arranz [et al.] // *Actas. Dermosifiliogr.* – 2014. – № 6. – P. 597–604.
208. Vavken P. The effect of platelet concentrates on graft maturation and graft–bone interface healing in anterior cruciate ligament reconstruction in human patients: a systematic review of controlled trials / P. Vavken, P. Sadoghi, M. Murray // *Arthroscopy.* – 2011. – Vol. 27 (11). – P. 1573–1583.
209. Wrotniak M. Current opinion about using the plateletrich gel in orthopaedics and trauma surgery / M. Wrotniak, T. Bielecki, T. S. Gaździk // *Ortop. Traumatol. Rehabil.* – 2007. – Vol. 9. – P. 227–238.
210. Zhou S. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery / S. Zhou, A. Estrera, C. Miller // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 95, №5. – P. 1525–1530.